

Evaluasi Efektivitas Penggunaan Obat Dihydroartemisinin Piperazine (DHP) Dan Artesunate Amodiaquine (AAQ) Pada Malaria Falciparum Tanpa Komplikasi: Literature Review

Noer Safita^{1*}, EM Sutrisna², Rochmadina Suci Bestari², Nurhayani^{2*}

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta

²Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surakarta

*Email: dr. Nurhayani, M. Sc. Email: nur128@ums.ac.id

Abstrak

Keywords:

Dihydroartemisinin piperazine;
Artesunate amodiaquine; Malaria falciparum.

Malaria merupakan penyakit yang disebabkan oleh *Plasmodium sp.* yang ditransmisikan melalui orang ke orang oleh gigitan nyamuk *Anopheles betina*. Kasus malaria dan kematian dilaporkan memiliki jumlah yang signifikan di Asia Tenggara, Mediterania Timur, Pasifik Barat, dan Amerika. Diperkirakan ada 228 juta kasus dan hampir setengah dari populasi dunia berisiko terkena malaria pada tahun 2018, dan perkiraan jumlah kematian malaria mencapai 405.000 orang. Prioritas kesehatan masyarakat global adalah melindungi kemanjuran obat Artemisinin Based Combination (ACT). **Penelitian ini bertujuan** untuk mengetahui efektivitas penggunaan obat Dihydroartemisinin Piperazine (DHP) dan Artesunate Amodiaquine (AAQ) pada malaria falciparum tanpa komplikasi. **Metode penelitian** ini berupa literature review menggunakan database google scholar, pubmed, dan sciencedirect. **Hasil penelitian** didapatkan efikasi penggunaan obat DHP pada hari ke 28 dan 42 populasi per protocol (PP) dan Intention to treat (ITT) sebesar 96,7-100% dan waktu bebas parasit antara hari ke 1-3 dan juga masih terdapat parasit pada H27, waktu bebas gametosit bervariasi, rerata waktu bebas demam pada H2-H3 ada yang sampai hari ke 14. Efikasi penggunaan obat AAQ didapatkan waktu bebas demam H2 dan ada yang sampai H7 dengan waktu bebas parasit antara H2-H3. Efikasi menggunakan analisis PP dan ITT antara 96-100%. **Simpulan** efikasi penggunaan obat Dihydroartemisinin Piperazine (DHP) masih tinggi dianalisis menggunakan Per Protocol (PP) Intention to Treat (ITT) dan pada hari ke 28 dan 42 sebesar 96,7-100% dan Artesunate Amodiaquine (AAQ) sebesar 96-100%.

1. PENDAHULUAN

Malaria merupakan penyakit yang disebabkan oleh *Plasmodium* sp. yang menyerang eritrosit dan ditransmisikan melalui orang ke orang oleh gigitan nyamuk *Anopheles* betina. Nyamuk *Anopheles* aktif menggigit sepanjang malam dan menjelang pagi hari [1]. Parasit *plasmodium* berkembang biak di hati kemudian menginfeksi sel-sel darah merah. Kasus malaria dan kematian dilaporkan memiliki jumlah yang signifikan di Asia Tenggara, Mediterania Timur, Pasifik Barat, dan Amerika. Diperkirakan ada 228 juta kasus dan hampir setengah dari populasi dunia berisiko terkena malaria pada tahun 2018, dan perkiraan jumlah kematian malaria mencapai 405.000 orang [2,3]

Gejala demam malaria *falciparum* timbul intermiten, kontinu dan sering menjadi malaria berat yang menyebabkan kematian. Gejala klasik malaria yaitu demam akut yang didahului oleh stadium dingin menggigil diikuti demam tinggi, kemudian berkeringat banyak yang biasanya ditemukan pada penderita non imun yang berasal dari daerah non endemis. Selain gejala klasik di atas, dapat ditemukan gejala lain seperti nyeri kepala, mual, muntah, diare, pegal-pegal, dan nyeri otot, gejala tersebut biasanya terdapat pada orang-orang yang tinggal di daerah endemis [2].

Multidrug resistant (MDR) merupakan fenomena resistensi *plasmodium* terhadap beberapa jenis obat antimalaria yang menjadi kekhawatiran di bidang kesehatan masyarakat saat ini. Resistensi parasit *Plasmodium falciparum* merupakan masalah di daerah endemik yang dapat menghambat upaya global untuk mengurangi beban malaria. Peningkatan resistensi parasit terhadap obat-obatan merupakan salah satu penyebab tingginya angka morbiditas dan mortalitas akibat malaria, terutama karena adanya mutasi pada gen-gen dari *plasmodium* [4,5].

Diagnosis dini dan pengobatan malaria dapat mencegah kematian, dan juga berkontribusi untuk mengurangi penularan. World Health Organization (WHO)

merekendasikan pengobatan malaria *falciparum* menggunakan terapi kombinasi berbasis artemisinin, karena telah terjadi resistansi parasit terhadap klorokuin hampir di seluruh daerah endemik malaria di dunia [6]. Munculnya strain *plasmodium* yang resistant terhadap terapi lini pertama menyebabkan terhambatnya usaha WHO dalam mengeliminasi penyakit malaria. Kegagalan terapi artemisinin dilaporkan terjadi di daerah perbatasan Thailand-Cambodia, sehingga dikhawatirkan parasit *Plasmodium* sp. telah mengembangkan mekanisme resistensi terhadap obat tersebut [7].

Prioritas kesehatan masyarakat global adalah melindungi kemanjuran obat Artemisinin Based Combination (ACT). WHO telah mengeluarkan himbuan untuk mengantisipasi kemunculan resistensi terhadap artemisinin dengan beberapa langkah. Langkah yang dianjurkan dalam usaha penanggulangan tersebut adalah konfirmasi diagnosis, penanganan dini, dan kontrol vektor secara intensif, serta menghindari penggunaan obat di bawah standar atau monoterapi artemisinin [6,8].

WHO merekomendasikan untuk semua program pengendalian malaria nasional harus menggunakan obat-obatan antimalaria dengan tingkat kesembuhan parasitologis lebih dari 95%, dan harus ada perubahan kebijakan nasional jika terjadi kegagalan pengobatan $\geq 10\%$ [9]. Pernyataan kebijakan ini menginisiasi untuk memantau munculnya resistensi terhadap agen antimalaria dengan melakukan penelitian menggunakan metode literature review, karena tidak banyak yang melakukan penelitian mengenai evaluasi efektivitas penggunaan obat Dihydroartemisinin Piperaquine (DHP) dan Artesunate Amodiaquine (AAQ) pada malaria *falciparum* tanpa komplikasi dengan menggunakan literature review pada saat ini.

Berdasarkan hal tersebut diatas peneliti melakukan evaluasi mengenai efektivitas terhadap penggunaan obat-obat Dihydroartemisinin Piperaquine (DHP) dan Artesunate Amodiaquine (AAQ) yang dapat memudahkan memahami dan

memantau efektivitas dari penggunaan obat-obat antimalaria.

2. METODE

Desain penelitian ini berupa literature review melalui penelusuran hasil publikasi ilmiah melalui database Pubmed, Science Direct, google scholar, dengan Kata kunci yang digunakan untuk mencari artikel adalah "dihydroartemisinin Piperquine" OR "piperakuin" AND "artesunate amodiaquine" OR "artesunat amodiakuin" AND "efficacy" OR "efikasi" OR "efektivitas" AND "uncomplicated falciparum malaria" OR "malaria falciparum tanpa komplikasi". Pemilihan studi literatur dilakukan dengan membaca judul, abstrak dan fulltext yang sesuai kriteria inklusi. Penelitian ini menggunakan surat Etichal Clearance (EC) yang dikeluarkan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta dengan No. 3290/C.1/KEPK-FKUMS/I/2021.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini pada awal pencarian didapatkan 1146 artikel sesuai dengan kata kunci pencarian tersebut, 11 artikel dari Pubmed, 316 artikel dari Science direct, dan 819 artikel ilmiah dari Google scholar. Pemilihan studi literatur dilakukan dengan membaca judul, abstrak dan fulltext yang sesuai kriteria inklusi. Didapatkan 13 artikel sesuai dengan topik pembahasan kemudian disintesis dan dianalisis, kemudian didapatkan data sebagai hasil penelitian ini, dengan melakukan ekstraksi data dan analisis menggunakan metode naratif.

Hasil penelitian yang sesuai dengan kriteria inklusi dikumpulkan dan dibuat ringkasan artikel yang meliputi nama peneliti, tahun terbit artikel, judul penelitian, metode dan ringkasan hasil. Ringkasan artikel penelitian tersebut dimasukkan ke dalam table dan diurutkan berdasarkan tahun terbit dan dilakukan ekstraksi data yang ditampilkan pada table berikut:

Tabel 1. Ekstraksi Data

Penulis (Tahun)	Database	Negara	Judul	Metode	Hasil
Siswantoro, H., et. al., (2011)	Google Scholar	Indonesia (Kalimanta n dan Sulawesi Tengah)	Efikasi Dan Keamanan Dihidroarte misininpipe rakuin (DHP) Pada Penderita Malaria Falsiparum Tanpa Komplikasi Di Kalimantan Dan Sulawesi	<i>Case control atau clinical trial non control</i>	Jumlah subyek penelitian 119 orang. Efikasi respon klinis: bebas demam pada H1 dengan rerata 1 hari. Rerata waktu bebas parasit aseksual adalah 1,6 hari, didapatkan satu kasus <i>P. falciparum</i> yang masih terdeteksi parasitemia aseksual dengan kepadatan rendah (10/ul) pada H3. Gametositemia masih terdeteksi sampai dengan H28 setelah pengobatan dengan DHP tanpa primakuin. Efikasi ACPR: Sebanyak 117 subyek malaria falsiparum yang menyelesaikan penelitian, tidak ada yang gagal pengobatan dini (<i>Early</i>

					<p><i>Treatment Failure/ETF</i>) maupun gagal pengobatan kasep (<i>Late Treatment Failure/LTF</i>). Pada hari ke-28 analisis <i>Per Protocol</i> (PP) subyek malaria falsiparum adalah 118/118 (100%(96,8-100)), sedangkan analisis per <i>Intention to Treat</i> (ITT) adalah 117/118 (99,2%(95,4-99,9)). Efikasi DHP pada hari ke-42, analisis PP subyek malaria falsiparum adalah 117/117 (100%(96,8-100)), sedangkan pada analisis per ITT adalah 117/119 (98,3%(94,1-99,5)).</p> <p>Efek samping: batuk dan sakit perut Lama <i>treatment</i> 3 hari dengan evaluasi pada H28 dan H42</p>
Siswanto, H., et al., (2014)	Google Scholar	Indonesia (Maumere, Nusa Tenggara Timur dan Jayapura)	Perbandingan Efektifitas Dosis Sekali Minum Artemisinin-Naftokuin Dengan Dihidroartemisinin-Piperakuin Pada Pengobatan Pasien Dewasa Malaria Falsiparum Tanpa Komplikasi	RCT	<p>Jumlah pasien pada penelitian ini 401 pasien dewasa dengan malaria. Rerata waktu bebas demam adalah 12,3 + 2,6 jam setelah minum obat DHP, namun tidak berbeda bermakna ($p>0,05$). Rerata waktu bebas parasit dalam darah adalah 20,7 + 9,0 jam setelah obat DHP, namun tidak berbeda bermakna ($p>0,05$). Proporsi subyek pembawa gametosit saat kunjungan ulang H3 menurun hingga 40,9%. proporsi subyek pembawa gametosit terus menurun hingga kunjungan ulang hari ke-42, yaitu 2,3%. Angka kesembuhan subyek pada hari ke-42 secara per protokol (PP) dengan koreksi PCR adalah 97,1% (66/68) setelah pengobatan DHP ($p=0,43$). Angka kegagalan</p>

					kasep pada hari ke-42 secara PP dengan koreksi PCR 2,9% (2/68).
Widjaja J., <i>et al.</i> , (2014)	Google Scholar	Indonesia (Sulawesi Tenggara)	Monitoring efikasi pengobatan kombinasi Artesunate Amodiaqui ne (AAQ) pada penderita malaria <i>Plasmodiu m falciparum</i> tanpa komplikasi di Sulawesi Tenggara	<i>Clinical Trial non control</i>	Jumlah pasien yang di <i>follow up</i> 9 orang. Hasil pengamatan respon klinis dan parasitologi di lapangan selama 28 hari tidak ditemukan adanya indikasi kegagalan pengobatan dini pada penderita malaria <i>P. falciparum</i> dengan pengobatan AAQ. Sehingga respon klinis dan parasitologi (ACPR) yaitu 100% pada pengobatan AAQ. Bebas parasit pada hari kedua (H2) dari penderita dengan densitas parasit >1.000-10.000 tidak ditemukan parasit lagi pada hari kedua H2. Evaluasi respon gametosida terhadap pengobatan AAQ ditemukan hari bebas parasit pada hari ketiga (H3). Artesunate Amodiquine (AAQ) yang diberikan selama 3 hari, tidak ditemukan adanya efek samping.
Bia, M.B <i>et al.</i> ,(2016)	Google Scholar	Indonesia (Purworejo, Jawa Tengah)	Evaluation of artemisinin -based combinatio n therapy (ACT) to uncomplica ted <i>falciparum</i> malaria patients in Purworejo District, Central	<i>Clinical trial non control</i>	46 subyek yang di <i>follow up</i> pada H28 dan H42. Pada kelompok yang mendapat pengobatan DHP + PQ, semua subyek bebas dari parasit stadium aseksual pada hari ke 3, sedangkan kelompok yang mendapatkan pengobatan AAQ + PQ, parasit sudah menghilang dari sirkulasi darah pada hari-2. Semua penderita yang diobati DHP+PQ gejala demam menghilang lebih lama yaitu sampai hari ke 14, sedangkan pada penderita yang diobati dengan AAQ + PQ gejala demam sudah menghilang sejak

			Java, Indonesia		hari ke 2. Efek samping utama dengan DHP + PQ adalah mual, nyeri abdomen dan urin gelap.
Handayani S., et. al (2016)	Google Scholar	Indonesia (Kalimantan dan Sulawesi)	Faktor Bebas Gametosit Pada Malaria Falciparum Tanpa Komplikasi Dengan Pengobatan Dihidroartemisinin-Piperakuin Di Indonesia	<i>Clinical trial non control</i>	Hasil analisis menunjukkan waktu bebas gametosit rata-rata adalah 8,6 hari. Proporsi gametosit menurun dari 40% pada H7 menjadi 5% pada H28, dan menghilang sempurna pada H35.
Marantina, S.S., et al., (2016)	Google Scholar	Indonesia (Sumba Barat Daya)	Hubungan Polimorfisme Gen FcγRIIA dengan Densitas <i>Plasmodium falciparum</i> dan Efikasi Dihidroartemisinin-Piperakuin	<i>Case control</i> atau <i>clinical trial non control</i>	Sebanyak 4 subjek memiliki waktu bebas parasit >48 jam yang menunjukkan respons adekuat terhadap DHP dimiliki oleh 96,7% subjek. Berdasarkan waktu bebas gametosit, hanya 10 subjek penelitian yang bebas dari gametosit dalam waktu 72 jam
Yeka, A., et. al., (2016)	Science Direct	Afrika (Uganda)	Artesunate/Amodiaquine Versus Artemether / Lumefantri	RCT	594 pasien <i>di follow up</i> sampai 28 hari. <i>Recrudescences</i> jarang terjadi, tetapi di didapatkan efek samping ringan yaitu batuk dan tidak berbeda antara kedua kelompok (1,7% untuk AAQ vs 1,0% untuk

			ne for the Treatment of Uncomplicated Malaria in Uganda: A Randomized Trial		AL; P =0.47). Risiko parasitemia berulang lebih rendah dengan AAQ di semua 3 daerah (secara keseluruhan, 28,6% vs 44,6%; (P < .001). Rerudescences terjadi setelah perawatan AL (0% vs 2,5%; (P = 0.006). Kedua kelompok obat ditoleransi dengan baik. Efek samping (1,7% dalam kelompok AAQ dan 1,0% dalam kelompok AL).
Toure, O. et al., (2018)	Google Scholar	Afrika Barat (Ivory Coast)	Current Efficacy of the First Line Uncomplicated Malaria Treatment in Two Sentinel Sites of Côte d'Ivoire	RCT	Sebanyak 241 pasien diacak dalam kelompok AAQ (120) dan AL (121). Pasien bebas demam pada hari 2 dan 3. Pada hari ke-2, presentase bebas demam 99,2% dan 98,3% dalam grup AAQ dan AL (p >0. 5), sedangkan pada hari ke-3, sebesar 100% di setiap kelompok Kedua perawatan menghasilkan <i>clearance parasit</i> yang cepat yaitu pada hari ke-2 sebesar 95% dan 90,7% di kelompok AAQ dan kelompok AL, masing-masing. Pada hari 3 bebas parasit sebesar 100% di grup AAQ dan 97,4% di kelompok AL. ACPR yang terkoreksi PCR pada hari ke-42 dalam analisis PP adalah 99,2% dan 97,4 untuk AAQ dan AL. Dalam analisis ITT, ACPR adalah 97,5 % untuk AAQ dan 93,4 % untuk AL. Ditemukan adanya efek samping seperti anoreksia (42,5% vs 28,1%), muntah (28% vs 0%), pusing (30% vs 2,5%), Sakit Kepala (77,7 % vs 48,8%) lebih sering dalam

					grup AS +AQ dibandingkan dengan grup AL (p < 0,05).
Sagara, I., <i>et. al.</i> , (2018)	Science direct	Afrika barat (Burkina Faso, Guinea, and Mali)	Pyronaridin e- artesunate or dihydroarte misinin- piperaquine versus current first-line therapies for repeated treatment of uncomplica ted malaria: a randomised , multicentre , open- label, longitudina l, controlled, phase 3b/4 trial	RCT	1061 pasien dengan pengobatan artesunate-amodiaquine, dan 1340 untuk dihydroartemisinin-piperaquine. Untuk <i>P. falciparum</i> tanpa komplikasi, ACPR sebesar 99.5% pada hari ke-28 dan 98.6% pada hari ke-42 untuk semua ACTs. Tidak ditemukan adanya gagal pengobatan dini (<i>Early Treatment Failure/ ETF</i>) maupun gagal pengobatan kasep (<i>Late Treatment Failure/LTF</i>). Diperkirakan di semua episode malaria tanpa komplikasi, waktu bebas parasit <i>P falciparum</i> lebih lambat dengan artemether-lumefantrine versus pyronaridine-artesunate (p<0.0001), dan lebih lambat dengan artemether-lumefantrine versus dihydroartemisinin-piperaquine (p<0.0001). Sembilan kematian terjadi selama studi, tidak ada yang terkait dengan pengobatan penelitian.
Raobela O., <i>et. al.</i> , (2018)	Pubme d	Afrika (Madagask ar)	Efficacy of artesunat e- amodiaquin e in the treat ment of falciparu	RCT	Banyak nya pasien 348, yang dievaluasi dengan PCR penyembuhan pada hari ke 28 adalah 99,70% dengan kombinasi ACT. Beberapa efek samping dalam gastrointestinal (muntah, mual, sakit perut, anoreksia), dalam sistem saraf pusat (sakit kepala,

			m uncomplica ted malaria in Madagas car		pusing, mengantuk) dan dalam musculoskeletal Presentasinya terjadi berturut-berturut sebesar 11,78% (41/348) pasien, 2,58% (348/9) dan 2,58% (348/9).
Ebai C. B., <i>et. al.</i> , (2018)	Google Scholar	Afrika (Cameroon)	Efficacy of Artesunate Amodiaqui ne Combinatio n Therapy against <i>Plasmodiu m falciparum</i> Malaria in a Forty-two Day Follow-up in the Ikata- Likoko Area of Southwest Cameroon	RCT	Hasil penelitian menunjukkan LCF sebesar 4% (4/101). Tingkat kesembuhan populasi PP pada H28 adalah 96,0%. Demam berkurang menjadi 3% (3/101) pada hari ke-7, sedangkan suhu tubuh rata-rata tetap di bawah 37,5°C setelah perawatan. Suhu rata-rata pada hari 0 (37,89°C) secara signifikan (P=.03). Efek samping ringan seperti sakit perut, mual, pusing, anoreksia dan kelelahan diamati pada 21 (15,4%) Peserta. Tidak ada kasus <i>reinfeksi</i> yang diamati.
Abuaku B., <i>et. al.</i> , (2019)	Pubme d	Afrika Barat (Ghana)	Therapeuti c efficacy of artesunat e- amodiaquin e and artemet her- lumefantrin e combinatio ns for uncomp	<i>Clinical trial non control</i>	Bebas parasitemia pada evaluasi H3 setelah perawatan dengan AAQ sementara hanya satu orang (0,2%) parasitaemia pada hari ke-3 setelah perawatan dengan AL. Hari ke-28 tingkat kesembuhan yang dikoreksi PCR setelah perawatan dengan AAQ berkisar antara 96,7% (95% CI 88,5–99,6). Hari ke-28 tingkat kesembuhan terkoreksi PCR setelah perawatan dengan AL berkisar antara 91,3% (95% CI 79,2–97,6). Prevalensi demam

			licated malaria in 10 sentinel sites across Ghana: 2015– 2017		menurun sebesar 88,4 dan 80,4% setelah hari pertama pengobatan dengan AAQ dan AL, masing- masing, sementara prevalensi parasitemia pada hari ke-2 adalah 2,1% untuk AAQ dan 1,5% untuk AL. Gametocyaemia dipertahankan pada tingkat rendah (<5%) selama 3 hari perawatan.
Lingani M., <i>et. al.</i> , (2020)	Pubmed	Afrika Barat (Burkina Faso)	In vivo/ex vivo efficacy of artemether- lumefantrine and artesunate- amodiaquine as first- line treatment for uncom- licated falciparum malaria in children: an open label randomized controlled trial in Burkina Faso	RCT	Pasien studi sebanyak 440 orang dengan malaria <i>Plasmodium falciparum</i> dengan pengobatan AL atau AAQ selama 3 hari dan ditindaklanjuti setiap minggu selama 42 hari. Dari 440 pasien yang terdaftar, 420 (95,5%) menyelesaikan tindak lanjut 42 hari. Hasilnya menunjukkan evaluasi dengan PCR, AAQ berkinerja lebih baik (98,1%) dari AL (91,1%). Secara keseluruhan efek samping ringan dan tidak secara signifikan berbeda antara dua kelompok perawatan. Hasil ex vivo menunjukkan bahwa 6,4% isolat <i>P. falciparum</i> tahan terhadap <i>monodesilamodiaquine</i> .

4. KESIMPULAN

Berdasarkan data yang diperoleh dan analisis yang telah dilakukan, dapat diambil

kesimpulan bahwa efektivitas penggunaan DHP dan Artesunate Amodiaquine AAQ pada malaria falciparum tanpa komplikasi masih tinggi dengan respon parasitologis dan klinis sebesar 96,7-100% pada DHP dan 96-100% pada AAQ dan masih belum ditemukan adanya resistensi DHP dan AAQ di Indonesia.

Saran untuk penelitian selanjutnya diperlukan monitoring efikasi obat antimalaria (DHP dan AAQ) di Indonesia secara berkala dan pengkajian lebih lanjut mengenai faktor penyebab perpanjangan bebas parasit dan bebas demam.

REFERENSI

- [1] Kandita, R.T., Aisyah, R., dan Putri, W.B., 2015. Uji Efektivitas Ekstrak Buah Leunca (*Solanum Nigrum L.*) sebagai Insektisida terhadap Nyamuk *Aedes Aegypti* dan *Anopheles aconitus*. *Biomedika*, 7(2), pp. 35-42.
- [2] WHO, 2020. Malaria eradication: benefits, future scenarios & feasibility (online) (<https://www.who.int/publications/i/item/malaria-eradication-benefits-future-scenarios-feasibility>) (4 Januari 2020).
- [3] Natalia, D. S., Gunawan, E. and Pratiwi, R. D., 2016. Evaluasi Penggunaan Obat Antimalaria di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Abepura , Jayapura, *Jurnal Biologi Papua*, 8(2), pp. 72–78.
- [4] Kemenkes, 2017. Eliminasi Malaria Indonesia. (online) <http://www.malaria.id/p/buku-tahun-2017.html> (24 Desember 2020).
- [5] Menard, D., and Fidock, D.A., 2019. Accelerated Evolution and Spread of Multidrug-Resistant *Plasmodium Falciparum* Takes Down the Latest First-Line Antimalaria Drug in Southeast Asia. (online) [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(19\)30394-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(19)30394-9/fulltext). (24 Desember 2020).
- [6] WHO, 2010. World health report 2010. https://www.who.int/healthsystems/topics/financing/healthreport/whr_background/en/ (24 Desember 2020).
- [7] Yusuf, Y., 2014. Faktor Resiko Munculnya *Plasmodium spp.* Resistensi Di Kecamatan Tapalang , Sulawesi Barat', *Jurnal Bionature*, pp. 41–44.
- [8] Lidia, K., Dwiprahasto, I. and Kristin, E., 2015. Therapeutic Effects of Dihydroartemisinin Piperazine versus Chloroquine for Uncomplicated Vivax Malaria in Kupang, East Nusa Tenggara, Indonesia, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 31(2), pp. 247–251.
- [9] WHO, 2014. Malaria: From Malaria Control to Malaria Elimination: A Manual for Elimination Scenario Planning April 2014. (online) <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241507028/en> (4 Januari 2020).
- [10] Siswanto, H., Hasugian A. R., Avrina, R., Risniati, Y., Tjitra E., 2011. Efikasi Dan Keamanan Dihydroartemisinin-Piperazine (DHP) Pada Penderita Malaria Falciparum Tanpa Komplikasi Di Kalimantan Dan Sulawesi. *Media Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan*, 21(3 Sept). <https://doi.org/10.22435/mpk.v21i3Sept.95>.
- [11] Siswanto H., Hasugian Armady Ronny , Purnamasari T., Laning S., Yanuar L., Dedang T., Emiliana T., 2014. Perbandingan Efektivitas Dosis Sekali Minum Artemisinin-Naftokuin Dengan Pengobatan Pasien Dewasa Malaria. 129–136.
- [12] Widjaja, J., Anastasia, H., Sumolang, P. P. F., & Lobo, L. T., 2015. Monitoring efikasi pengobatan kombinasi Artesunate Amodiaquine (AAQ) pada penderita malaria *Plasmodium falciparum* tanpa komplikasi di Sulawesi Tenggara. *Journal of Vector-Borne Disease Studies*, 6(2), 49–54. <https://doi.org/10.22435/aspirator.v6i2.3630.49-54>.
- [13] Bia, M.B., Murhandarwati, E.H., Lobo, N.F., Hawley, W.A., Supargiyono, 2011. Efficacy of Artemisinin-based Combination Therapy (ACT) to uncomplicated falciparum malaria patients in Purworejo. (online) <https://jurnal.ugm.ac.id/bik/article/view/11514/pdf> (11 November 2020).

- [14] Handayani, S., Hasugian, A. R., Ekowatiningsih, R., & Tjitra, E., 2016. Faktor Bebas Gametosit pada Malaria Falciparum tanpa Komplikasi dengan Pengobatan Dihidroartemisinin-Piperakuin di Indonesia. *Media Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan*, 26(4), 219–226. <https://www.neliti.com/publications/179265/>.
- [15] Marantina, S. S., Syafruddin, D., Wibowo, H., Sutanto, I., Asih, P.B.S., Suradi, Prayitno I.E., 2016. Hubungan Polimorfisme Gen FcγRIIA dengan Densitas Plasmodium.pdf. 4(1), 37-43. DOI: 10.23886/ejki.4.5907.37-43.
- [16] Yeka, A., Kigozi, R., Conrad, M. D., Lugemwa, M., Okui, P., Katureebe, C., & Rosenthal, P. J., 2016. Artesunate/amodiaquine versus artemether/lumefantrine for the treatment of uncomplicated malaria in Uganda: a randomized trial. *The Journal of infectious diseases*, 213(7), 1134-1142.
- [17] Toure, O. et al., 2018. Current Efficacy of the First Line Uncomplicated Malaria Treatment in Two Sentinels Sites of Côte d'Ivoire, *International Journal of Clinical Research & Trials*, 3(1). doi: 10.15344/2456-8007/2018/124.
- [18] Sagara, I., Beavogui, A. H., Zongo, I., Soulama, I., Borghini-Fuhrer, I., Fofana, B., Traore, A., Diallo, N., Diakite, H., Togo, A. H., Koumare, S., Keita, M., Camara, D., Somé, A. F., Coulibaly, A. S., Traore, O. B., Dama, S., Goita, S., Djimde, M., Djimde, A. A., 2018. Pyronaridine–artesunate or dihydroartemisinin–piperaquine versus current first-line therapies for repeated treatment of uncomplicated malaria: a randomised, multicentre, open-label, longitudinal, controlled, phase 3b/4 trial. *The Lancet*, 391(10128), 1378–1390. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30291-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30291-5)
- [19] Raobela, O., Andriantsoanirina, V., Rajaonera, D. G., Rakotomanga, T. A., Rabearimanana, S., Ralinoro, F., Ménard, D., & Ratsimbaoa, A., 2018. Efficacy of Artesunate Amodiaquine in the treatment of falciparum uncomplicated malaria in Madagascar. *Malaria Journal*, 17(1), 5–11. <https://doi.org/10.1186/s12936-018-2440-0>
- [20] Ebai, C. et al., 2018. Efficacy of Artesunate-amodiaquine Combination Therapy against Plasmodium falciparum Malaria in a Forty-two Day Follow-up in the Ikata-Likoko Area of Southwest Cameroon', *International Journal of Tropical Disease & Health*, 30(4), pp. 1–13. doi: 10.9734/ijtdh/2018/41651.
- [21] Abuaku, B., DuahQuashie, N. O., Quaye, L., Mtrevi, S. A., Quashie, N., Gyasi, A., Owusu-Antwi, F., Malm, K., & Koram, K., 2019. Therapeutic efficacy of Artesunate Amodiaquine and artemether-lumefantrine combinations for uncomplicated malaria in 10 sentinel sites across Ghana: 2015-2017. *Malaria Journal*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12936-019-2848-1>.
- [22] Ashley, E.A., Dhorda, M., Fairhurst, R.M., Amaratunga, C., Lim, P., Suon, S., Sreng, S., Anderson, J.M., Mao, S., Sam, B., et al., 2014. Spread of Artemisinin Resistance in Plasmodium falciparum Malaria. *Journal of Medicine*, 371(5), pp. 411-423. doi: 10.1056/NEJMoa1314981.
- [23] Kinansi, R. R., Mayasari, R. and Pratamawati, D. A., 2017. Pengobatan Malaria Kombinasi Artemisinin (ACT) di Provinsi Papua Barat Tahun 2013. *Jurnal Litbang Pengendalian Penyakit Bersumber Binatang Banjarnegara*, pp. 43–54. doi: 10.22435/blb.v13i1.255.
- [24] Lingani, M., Bonkian, L. N., Yerbanga, I., Kazienga, A., Valéa, I., Sorgho, H., Ouédraogo, J. B., Mens, P. F., Schallig, H. D. F. H., Ravinetto, R., D'Alessandro, U., & Tinto, H., 2020. In vivo/ex vivo efficacy of artemether-lumefantrine and Artesunate Amodiaquine as first-line treatment for uncomplicated falciparum malaria in children: An open label randomized controlled trial in Burkina Faso. *Malaria Journal*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12936-019-3089-z>.