

Resistensi Plasmodium falciparum terhadap Beberapa Obat Anti Malaria di Indonesia

Sekar Tuti

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

PENDAHULUAN

Ada beberapa teori mengenai terjadinya resistensi pada *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*). Yang pertama adalah bahwa dalam tubuh parasit ada gen yang resisten dan yang sensitif terhadap obat tertentu, gen yang satu dapat menjadi/ lebih dominan daripada gen yang lain, sehingga menimbulkan adanya 'strain' yang resisten dan 'strain' yang sensitif. Teori kedua mengatakan bahwa mutasi gen dapat terjadi dalam tubuh parasit, yang memungkinkan parasit tersebut menjadi resisten (tidak peka) terhadap suatu obat dengan dosis atau aktifitas tertentu¹.

Strain P. falciparum yang resisten terhadap kina pertama kali dilaporkan pada awal abad ini di Brazil. Selanjutnya kasus-kasus yang resisten ini juga ditemukan di beberapa negara lain, sampai penggunaan obat ini secara luas digantikan oleh obat-obat sintetis. Pada saat mepakrin digunakan, juga dilaporkan adanya resistensi terhadap obat ini di Papua New Guinea. Resistensi terhadap golongan dihidrofolat reduktase (misalnya: pirimetamin) cepat terjadi setelah obat tersebut digunakan secara massal dan terus-menerus. Awal tahun 1960 dilaporkan timbulnya resistensi terhadap klorokuin di Columbia dan Thailand, sejak saat itu menyebar ke negara-negara Amerika Selatan dan Asia yang lain. Dari daerah perbatasan Thailand dan Kamboja juga, pada tahun 1967 untuk pertama kali dilaporkan timbulnya resistensi terhadap kombinasi sulfadoksin-pirimetamin². Adanya resistensi/turunnya sensitifitas terhadap meflokuin dilaporkan dari negara yang sama sekitar tahun 1980, juga dari negara-negara Asia yang lain termasuk Indonesia, meskipun obat tersebut belum dipakai dalam program pemberantasan^{3,4}.

Keadaan ini timbul sebagai hasil interaksi antara tingginya angka penularan dengan pengobatan yang terus-menerus dalam jangka waktu yang lama (*drug pressure*), sehingga terjadi seleksi atau mutasi gen pada parasit tersebut.

Resistensi terhadap klorokuin diduga ditemukan untuk pertama kali di daerah di mana ada *P. falciparum* yang secara genetis dapat menghasilkan 'strain' yang resisten, penyebaran selanjutnya mungkin disebabkan oleh adanya kasus-kasus impor. Seperti telah diketahui, yang dimaksud dengan resis-

tensi *P. falciparum* terhadap obat adalah kemampuan parasit tersebut untuk terus hidup dalam tubuh manusia, berkembang-biak dan menimbulkan gejala penyakit, meskipun telah diberikan pengobatan secara teratur, baik dengan dosis standar maupun dosis yang lebih tinggi yang masih bisa ditolerir oleh pemakainya³.

Penentuan resisten atau tidaknya *P. falciparum* dapat dilakukan dengan cara *in-di-vivo* dan *in-vitro* (mikro/makro)-. Cara *in-vivo* dapat menunjukkan derajat atau tingkat resistensi parasit yang dinyatakan dalam tiga tingkatan yakni RI (Resistensi derajat 1), RII dan RIII. Sedangkan cara *in-vitro* hasilnya dinyatakan sebagai sensitif atau resisten saja, tanpa adanya penjenjangan tingkat. Keuntungan penggunaan cara ini antara lain adalah beberapa jenis obat dapat dites pada saat bersamaan⁵.

Beberapa penelitian pada vektor lokal di Asia Tenggara menunjukkan bahwa vektor dapat menyebarkan 'strain' parasit yang resisten terhadap klorokuin lebih cepat daripada 'strain' yang sensitif². Oleh karena keadaan ini, telah dilakukan usaha untuk memantau sensitivitas *P. falciparum* terhadap beberapa obat yang telah, sedang maupun akan dipakai dalam program pemberantasan di Indonesia, mengingat masalah resistensi *P. falciparum* terhadap obat anti malaria di Indonesia mulai meningkat pula.

RESISTENSI P. FALCIPARUM TERHADAP KLOOROKUIN DAN AMODIAKUIN.

Klorokuin dan amodiakuin adalah derivat dari 4-amino-kuinolin, yang mempunyai kemampuan untuk menghalangi sintesa enzim pada parasit dalam pembentukan DNA dan RNA. Obat ini bersenyawa dengan DNA sehingga proses pembelahan dan pembentukan RNA terganggu. Klorokuin sendiri adalah obat anti malaria yang paling umum dipakai sebagai pencegahan maupun pengobatan. Obat ini sangat efektif terhadap stadium aseksual dari keempat spesies malaria, kecuali di daerah dengan 'strain' yang resisten⁵.

Di Indonesia, menurunnya sensitivitas *P. falciparum* terhadap klorokuin telah dilaporkan pada tahun 1950-1951 dan kemudian pada tahun 1961. Akan tetapi baru pada

tahun 1973 ditemukan 1 kasus di Jawa Tengah (kasus impor dari Kalimantan Timur) yang resisten terhadap dosis standar⁷. Penelitian Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan Pemukiman (IitJen P2M&PLP) dengan bantuan WHO menemukan bahwa 26 dari 27 propinsi mempunyai fokus-fokus yang resisten terhadap klorokuin dengan derajat dan distribusi yang bervariasi.

Secara keseluruhan situasinya dapat digambarkan sebagai berikut (tabel 1).

Tabel 1. Propinsi-propinsi di man resistensi *P. falciparum* terhadap klorokuin ditemukan secara *in-vivo* dan *in-vitro* pada tahun 1981 - 1988.

No.	Propinsi	Tes <i>in-vivo</i> (derajat resistensi)	Tea <i>in-vitro</i>
1.	Jawa Barat	RI	R
2.	D.K.I. Jakarta	RIII	R
3.	Jawa Tengah	RI, RII, RIII	R
4.	Jawa Timur	-	R
5.	Bali	-	R
			(kasus impor)
6.	Nusa Tenggara Barat	RI, RII, RIII	R
7.	Nusa Tenggara Timur	RII	R
8.	Irian Jaya	RI, RII, RIII	R
9.	Maluku	-	R
10.	Sulawesi Utara	RI, RII, RIII	R
11.	Sulawesi Tengah	RI, RII	R
12.	Sulawesi Tenggara	-	R
13.	Sulawesi Selatan	RI, RII, RIII	R
14.	Kalimantan Timur	RI, RII	R
15.	Kalimantan Tengah	-	R
16.	Kalimantan Selatan	-	R
17.	Kalimantan Barat	-	R
18.	Lampung	RI, RII, RIII	R
19.	Sumatera Selatan	RI	-
20.	Bengkulu	RI, RII, RIII	R
21.	Riau	-	R
22.	Jambi	RI, RIII	R
23.	Sumatera Barat	RI	R
24.	Sumatera Utara	RI, RII, RIII	R
25.	D.I. Aceh	RII, RIII	R
26.	Timor Timur	RI, RII, RIII	R

Dengan tes *in-vivo* atau *in-vitro* resistensi terhadap klorokuin ditemukan hampir di semua propinsi di Indonesia, kecuali DI Yogyakarta. Pada umumnya secara *in-vivo* RI dan RII lebih menonjol, kecuali di Indonesia bagian Timur lebih sering ditemukan RIII⁸. Empat propinsi merupakan fokus utama dengan resistensi tersebar luas yaitu propinsi Kalimantan Timur, Irian Jaya, Timor Timur dan Jawa Tengah⁹.

Beberapa ahli berpendapat bahwa cepatnya penularan/penyebaran *P. falciparum* yang resisten terhadap klorokuin di daerah dimana ditemukan *Anopheles balabacensis* (*A. balabacensis*) bukanlah merupakan suatu kebetulan; akan tetapi karena keunggulan spesies ini sebagai vektor malaria, antara lain yaitu mempunyai umur panjang (*longevity*), bersifat menggigit manusia (*anthropophilism*) dan hidup di luar rumah (*exophily*), sehingga dapat bertahan sebagai vektor potensial meskipun telah dilakukan penyemprotan/residual *spraying*. Di Indonesia, di beberapa daerah dengan resistensi terhadap klorokuin, nyamuk ini juga berperan sebagai salah satu vektornya, di samping spesies lain seperti *A. maculatus*, *A. aconitus*, *A. umbrosus* dan lain-lain. Jadi tidak hanya daerah dengan vektor *A. balabacensis* saja yang mempunyai *P. falciparum* yang resisten, tetapi juga daerah-daerah dengan jenis vektor lain yang dapat menimbulkan tingkat penularan yang tinggi.

Meskipun resistensi terhadap klorokuin sudah tersebar

luas, klorokuin masih tetap bermanfaat bagi program pemberantasan di mana *P. falciparum* telah resistens, oleh karena masih dapat mencegah kematian dan mengurangi penderitaan. Hal ini sejalan dengan penemuan Hoffman dkk. di Flores berupa resistensi secara *in-vivo* maupun *in-vitro* terhadap klorokuin; selama setahun tidak seorangpun penderita *P. falciparum* yang diobati dengan obat ini meninggal^{11,12}.

Tes resistensi yang telah dilakukan oleh Dit Jen P2M&PLP dan Hoffman dkk. terhadap amodiakuin hanya secara *in-vitro* di Irian Jaya dan Sulawesi Selatan^{8,13}. Dilaporkan bahwa dengan dosis yang sama, amodiakuin lebih efektif daripada klorokuin untuk pengobatan, kecuali untuk beberapa *strain* Pilipina yang telah resisten terhadap amodiakuin. Pada umumnya *P. falciparum* yang resisten terhadap amodiakuin juga resisten terhadap klorokuin tetapi dengan derajat resistensi yang berbeda⁵. Hal ini dapat dipahami mengingat bahwa kedua obat ini termasuk dalam grup yang sama yaitu 4-amino-kuinolin. Hasil tes *in-vitro* di Irian Jaya dan Sulawesi Selatan menunjukkan adanya resistensi silang antara amodiakuin dan klorokuin^{8,13}.

SENSITIFITAS *P.FALCIPARUM* TERHADAP FANSIDAR® (KOMBINASI SULFADOKSIN-PIRIMETAMIN).

Penelitian telah dilakukan oleh Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (Badan Litbangkes) bekerja-sama dengan Dit Jen P2M&PLP di delapan propinsi.

Secara *in-vivo* Penelitian ini menemukan bahwa efektifitas Fansidar® masih cukup baik, hal ini mungkin disebabkan oleh adanya sistem pertahanan tubuh (imunitas) yang ikut berperan dalam membunuh parasit. Hanya di beberapa daerah seperti di Jawa Tengah ditemukan 12 kasus, Lampung dan Sulawesi Selatan masing-masing 1 kasus yang sensitifitasnya rendah terhadap obat ini¹⁴.

Secara *in-vitro* (modifikasi Nguyen Dinh) ditemukan kasus-kasus yang sensitifitasnya rendah terhadap kombinasi sulfadoksin-pirimetamin di semua daerah yang diteliti, seperti yang terlihat pada tabel 2.

Tabel 2 : Lokasi di mana sensitifitas *P. falciparum* terhadap Fansidar rendah secara *in-vivo* dan terhadap kombinasi sulfadoksin-pirimetamin secara *in-vitro* pada tahun 1983 - 1988.

No.	Lokasi	Tea <i>in-vivo</i>	Tea <i>in-vitro</i>
1.	Jawa Tengah (Kato. Batang & Wonosobo)	R (12) ⁺	R
2.	Lampung	R (1) ⁺⁺	R
3.	Riau (P. Singkep)	-	R
4.	Sumatra Mara (P. Nias)	-	R
5.	D.I. Aceh (Kodya Sabang)	-	R
6.	Sulawesi.Selatan (Kab. Mamuju)	R (1)	R
7.	Nusa Tenggara Timur • (P. Flores)	-	R
8.	Timor Timur	-	R

Keterangan:

+ = Jumlah kasus yang diketemukan.

++ = Hilangnya parasitemia baru terjadi pada hari ke-5 (7).

Tabel 3 : Lokasi di mana sensitifitas *P. falciparum* terhadap pirimetamin diketemukan rendah secara in-vivo dan in-vitro pada tahun 1983 – 1985.

No;	Lokasi	Tes in-vivo (derajat resistensi)	Tes in-vitro
1.	Jawa Tengah (Kab. Wonosobo)	RI, RII, RIII	R
2.	Lampung	RI	R
3.	Riau	–	R
4.	Sumatra Utara (P. Nias)	RI	R
5.	D.I Aceh	–	R
6.	Sulawesi Selatan	–	R
7.	Nusa Tenggara Timur	–	R

Efek kombinasi sulfadoksin-pirimetamin adalah saling memperkuat (sinergisme). Sulfadoksin mempunyai sifat *competitive inhibition* dapat bersaing dengan PABA (*para amino benzoic acid*) sehingga pembentukan asam folat yang dibutuhkan dalam proses pembentukan inti sel dan sitoplasma terhalang; sedangkan pirimetamin menghalangi kerja enzim dihidrofolat reduktase sehingga tidak terbentuk asam folinat⁰. Oleh karena kedua obat yang mempunyai sasaran berlainan tersebut bekerja secara sinergis, maka diduga bahwa bila sensitifitas terhadap salah satu komponennya rendah, efektifitas obat tersebut akan berkurang. Sulfonamida telah banyak dipakai untuk pengobatan penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri, sehingga kemungkinan telah adanya resistensi terhadap obat ini mempengaruhi efektifitas kombinasi obat tersebut dengan pirimetamin. Demikian pula di daerah dimana pirimetamin pernah digunakan dalam program pemberantasan malaria dalam jangka waktu yang cukup lama, efektifitas kombinasi obat ini juga rendah⁽⁴⁾.

SENSITIFITAS *P. FALCIPARUM* TERHADAP PIRIMETAMIN

Sensitifitas *P. falciparum* terhadap pirimetamin telah diteliti oleh tim dan pada waktu yang sama dengan penelitian sensitifitas terhadap Fansidar, kecuali propinsi Timor Timur (tidak dilakukan). Dari tes *in-vivo* ditemukan beberapa kasus yang sensitifitasnya rendah yaitu di Lampung, Jawa Tengah dan P. Nias (Sumatra Utara) dengan derajat resistensi yang bervariasi antara RI dan RIII. Secara *in-vitro* (modifikasi Nguyen Dinh) ditemukan bahwa kasus yang sensitifitasnya rendah cukup tinggi – 60% dari jumlah kasus yang diperiksa.

Ternyata ada hubungan antara rendahnya sensitifitas terhadap pirimetamin dengan terhadap kombinasi obat tersebut dengan sulfadoksina⁴).

Kasus yang sensitifitasnya rendah ditemukan di semua daerah yang diteliti, hal ini mungkin disebabkan oleh pemakaian pirimetamin pada waktu yang lalu, sehingga kemungkinan timbulnya resistensi terhadap obat ini dapat dipahami. Pirimetamin lebih bersifat sebagai obat plasmostatik dari pada plasmosidal, sehingga sistim pertahanan tubuh (imunitas) mempunyai peran yang besar sekali dalam menghancurkan parasit yang sudah terhenti pertumbuhannya oleh obat tersebut⁽⁵⁾.

RESISTENSI *P. FALCIPARUM* TERHADAP KINA

Sembilan propinsi telah di tes resistensinya terhadap kina secara *in-vitro* yaitu Irian Jaya, Kalimantan Timur, Nusa Tenggara Timur, Jawa Tengah, Jawa Barat, Sumatra Selatan,

Riau, Sulawesi Selatan dan Timor Timur oleh Ditjen P2M&PLP serta Hoffman dkk. sekitar tahun 1983–1988. Ditemukan kasus-kasus yang resisten di 4 propinsi yaitu Irian Jaya, Nusa Tenggara Timur, Jawa Tengah dan Jawa Barat⁰, hal ini mungkin terjadi oleh karena kina memang telah dipakai selama bertahun-tahun terutama di Jawa dan Irian Jaya.

Kina adalah obat malaria yang dikenal pertama kali. Obat ini dapat membentuk ikatan hidrogen dengan DNA yang akan menghambat sintesa protein sehingga pembelahan DNA dan perubahannya menjadi RNA akan tercegah. Selain itu kina juga dapat menekan beberapa sistim enzim sehingga digolongkan sebagai racun protoplasma yang bersifat umum^c, sangat efektif sebagai sizontosida darah pada semua spesies malaria manusia⁽⁵⁾.

Seperti telah diketahui, kina mempunyai efek samping yang kadang-kadang cukup mengganggu, dan pemberiannya kiirang praktis yaitu 3 kali sehari selama satu minggu, sehingga penderita sering menolak untuk meneruskan pengobatan.

Di Indonesia kina sudah lama dipakai, sampai kemudian diperkenalkan derivat 4-aminokuinolin (klorokuin dan amodiakuin) yang kurang toksisitasnya dan lebih mudah cara pemberiannya. Akan tetapi dengan timbulnya masalah *P. falciparum* yang multi resisten (resisten terhadap lebih dari satu macam obat misalnya klorokuin dan Fansidar[®]), dan belum adanya obat alternatif yang baru di Indonesia, pemakaian kombinasi kina dan tetrasiklin telah dianjurkan oleh WHO untuk mengatasi masalah tersebut⁽¹⁵⁾. Di samping itu, kina juga merupakan obat pilihan untuk mengatasi serangan malaria yang berat, misalnya malaria serebral.

RESISTENSI *P. FALCIPARUM* TERHADAP MEFLOKUIN

Dalam rangka persiapan kemungkinan pemakaiannya, telah diteliti sensitifitasnya secara *in-vitro* maupun *in-vivo* pada tahun 1983 – 1988. Tujuh belas propinsi telah diteliti, didapatkan bahwa secara *in-vitro* resistensi ditemukan di 3 propinsi yaitu Irian Jaya, Jawa Tengah dan Nusa Tenggara Timur masing-masing 5, 1 dan 2 kasus^(3,6,13,16).

Satu kasus di Irian Jaya yang di tes terhadap 4 macam obat secara bersama-sama (klorokuin, amodiakuin, meflokuin dan kina), menunjukkan bahwa kasus ini resisten terhadap meflokuin dan kina, tetapi sensitif terhadap klorokuin dan amodiakuinaa). Hal ini memperkuat dugaan mengenai adanya resistensi silang antara meflokuin dan kina^(5,17). Oleh karena meskipun meflokuin belum pernah dipakai di Indonesia, namun kina seperti yang telah dikemukakan terdahulu, yaitu struktur kimianya mirip dengan meflokuin telah lama dipakai terutama di Jawa dan Irian Jaya.

Seberapa ahli berpendapat bahwa resistensi terhadap meflokuin akan lebih cepat timbul di daerah dengan sensitivitas *P. falciparum* terhadap kina rendah seperti di Thailand dan Burma¹⁸⁾). Sedangkan terjadinya resistensi silang antara meflokuin dan klorokuin hanya mungkin terjadi pada tingkat yang terbatas. Hal ini berhubungan dengan prinsip alamiah fungsi dari dinding sel darah merah sebagai pintu gerbang untuk keluar-masuknya obat, di mana untuk 4-aminokuinolin lebih terbatas dibandingkan yang tersedia untuk meflokuin, sehingga meflokuin bisa masuk ke dalam sel darah merah dan membunuh parasit yang resisten terhadap klorokuina^c). Secara *in-vivo* ditemukan 2 orang penderita yang resisten (RII dan RIII) terhadap kombinasi meflokuin dengan sulfadoksin-

pirimetamin di Jayapura, Irian Jaya. Akan tetapi secara *in-vitro* kedua penderita ini sensitif terhadap meflokuinaD. Sedangkan di Kalimantan Timur dan DI Aceh secara *in-vivo* meflokuin efektif terhadap *P. falciparum* di kedua daerah tersebut⁽¹⁶⁾.

Beberapa negara tetangga juga mendapatkan hasil yang kurang-lebih sama pada penggunaan meflokuin sendiri di bandingkan dengan kombinasinya dengan sulfadoksin-pirimetamin. Oleh karena itu masih dipertimbangkan penggunaan kombinasi meflokuin dengan Fansidar®, atau meflokuin saja untuk menanggulangi kasus yang multi resisten. Beberapa peneliti juga menemukan bahwa efek samping Fansimef (kombinasi Fansidar dengan meflokuin) lebih berat, sedangkan efektifitasnya kurang-lebih sama dengan pemakaian meflokuin saja. Masalah ini sedang diteliti di Thailanda⁽¹⁹⁾.

Mengingat bahwa sampai saat ini belum ada obat alternatif lain untuk mengatasi *P. falciparum* yang resisten terhadap klorokuin dan/atau Fansidar (multi resisten), sebaiknya dimantapkan kembali pemakaian kina atau kombinasi kina dengan tetrasiklin seperti yang telah dianjurkan WHO/Dit Jen P2M&PLP, dan dijajagi kemungkinan penggunaan obat tradisional.

KEPUSTAKAAN

1. Clyde DI. Mechanisms of drug resistance in malaria. Meeting of Principal Investigators of Regional Collaborative Studies on Drug Resistant Malaria. Jakarta, Indonesia 2 – 6 May 1983.
2. Wernsdorfer WH, Kouznetson RL. Drug resistant malaria : occurrence, control and surveillance. Bull WHO 1980; 58 (3): 341–52.
3. Hoffman SL, Anthony J, Campbell JR et al. RII and RIII type resistance of *Plasmodium falciparum* to combination of mefloquine and sulfadoxine/pyrimethamine in Indonesia. Lancet, Nov 9, 1985.
4. Brockelman CR, Mongkolkeha S, Tan-Ariya P. Decrease in susceptibility of *P. falciparum* to mefloquine in continuous culture. Bull WHO 1981; 59:249.
5. Bruce-Chwatt LJ, Black RH, Canfield CJ et al. Chemotherapy of malaria. 2nd ed. WHO Geneva, 1981.
6. Ditjen P2M&PLP, Depkes. RI. Pengobatan malaria. 1983.
7. Verdrager J,Arwati. Resistant *P. falciparum* infection from Samarinda,

8. Kalimantan. Bull Hlth Stud Indon 1974; 11 :43.
9. Ditjen P2M&PLP, Depkes RI. Unpublished data th. 1973 – 1988.
10. Rai NK. Review of status of drug resistance in *P. falciparum* in Indonesia. Report of an Intercountry Meeting, New Delhi 13 – 15 May 1985.
11. Verdrager J. Epidemiology of emergence and spread of drug resistant *falciparum* malaria in Southeast Asia. Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth 1986; 17:1 (March).
12. Rai NK. Masalah *P. falciparum* yang resisten klorokuin di Indonesia. Kumpulan Naskah Lengkap Simposium dan Diskusi Panel Malaria. Semarang, 9 Mei 1985.
13. Hoffman SL, Masbar S, Hussein PR. Absence of mortality in villagers with chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* treated with chloroquine. Trans Roy Soci Trop Med Hyg 1984, 78.175-8.
14. Hoffman S1, Harun S, Anthony J, Marwoto A Harijani. In-vitro studies of *Plasmodium falciparum* to mefloquine in Indonesia. Panel diskusi Seminar Parasitologi Nasional dan Kongres Ke-2 P4I, Bandung, Agustus 1983.
15. Marwoto A Harijani. Penelitian resistensi *P. falciparum* terhadap Fansidar di Indonesia. Kumpulan Hasil Penelitian Bio Medis, No. 5, Ed. I, th. 1984–1985.
16. Harinasuta T. Malaria with special reference to drug resistance and chemotherapy. Special lecture. Proc 12th SEAMIC Workshop: Problem of malaria in the Seamic Countries. Bangkok, Thailand 20 – 24 August 1984.
17. Sekar Tuti. Penelitian resistensi *P. falciparum* terhadap meflokuin di beberapa daerah perbatasan. Laporan akhir penelitian Badan Litbangkes. th. 1986–1987.
18. Myint Lwin, Min Zaw. In-vitro sensitivity of *P. falciparum* isolates from Burma to chloroquine, quinine and mefloquine. Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth 1985; 16:3 (September).
19. Clyde DF. Theoretical constraint to cross-resistance between chloroquine and mefloquine. Meeting of Principal Investigators of the Regional Collaborative Studies on Drug Resistant Malaria. Jakarta, Indonesia, 2 – 6 May 1983.
20. Khronthong T. Personal Communication. Malaria Division, Bangkok, Thailand 1989.

Ucapan Terima Kasih.

Ucapan terima-kasih kami tujukan kepada dr. Arbani, Kepala Sub Direktorat Malaria, Ditjen P2M&PLP atas segala data dan keterangan yang telah diberikan sehingga makalah ini dapat disusun, /uga kepada Dra. Harijani A.M. atas segala petunjuknya dalam menyusun makalah ini. Tak lupa ucapan terima kasih kami sampaikan pula kepada dr. Suriadi Gunawan, Kepala Pusat Penelitian Penyakit Menular, Badan Litbang. Kesehatan atas kesempatan yang diberikan sehingga makalah ini dapat terwujud.



*For we brought nothing into the world, it is certain we can
Carry nothing out*