

Kelompok II

Alfii Nur Harahap
Arum Widi Sarastuti
Aya Sophia
Awab Zaki Habibie
Donny Alfa Eddison
Eka Evia R. Agustina
Ika Triayunika
Ines Camila Putri
Lintang Wulansari
Nita Nuranisa
Ratih Ayu Kusuma
Sarah Fatimah

**KEPANITERAAN KLINIK RSUP FATMAWATI
STASE ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS
ISLAM NEGERI JAKARTA
2010**

MAKALAH REFERAT MALARIA



Pembimbing: dr. Pratiwi Andayani, Sp.A

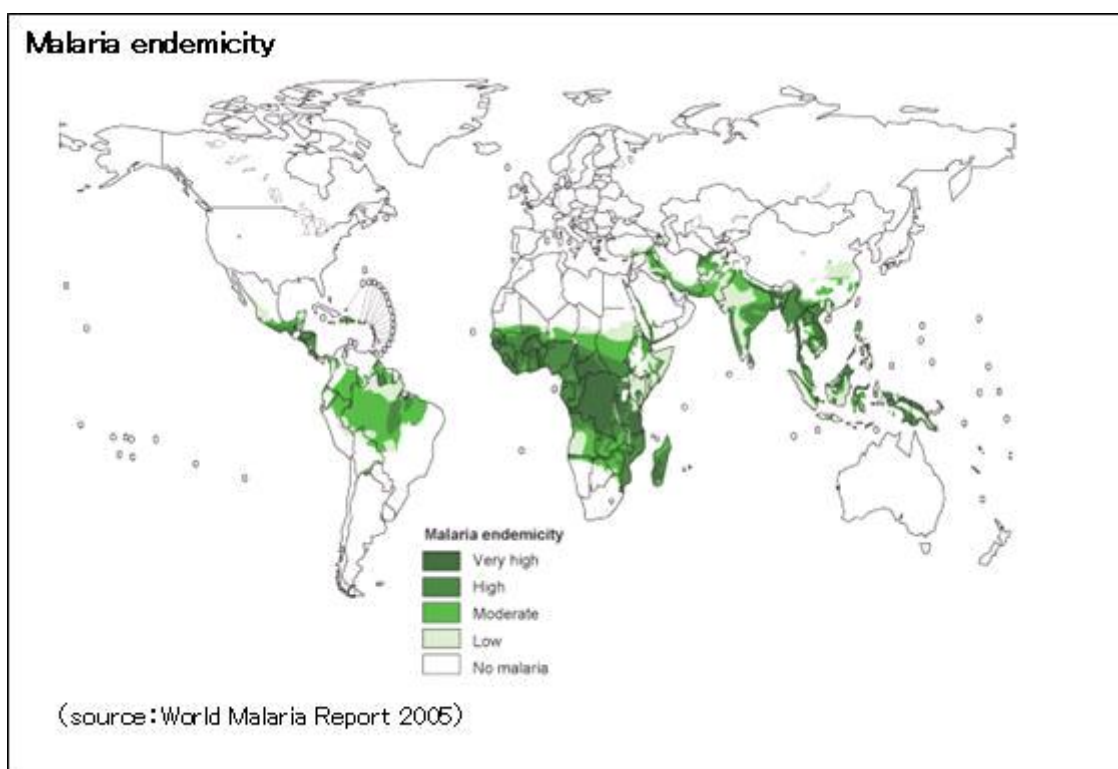
**Alfii Nur Harahap
105103003389**

KEPANITERAAN KLINIK RSUP FATMAWATI
STASE ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
JAKARTA 2010

A. Definisi

Malaria adalah penyakit yang dapat bersifat akut maupun kronik, disebabkan oleh protozoa genus *Plasmodium* yang ditandai dengan demam, anemia dan pembesaran limpa, sedangkan menurut ahli lain malaria adalah penyakit infeksi parasit yang disebabkan oleh *Plasmodium* yang menyerang eritrosit dan ditandai dengan ditemukannya bentuk aseksual didalam darah, dengan gejala demam, menggigil, anemia, splenomegali yang dapat berlangsung akut ataupun kronik^{1,2,3}.

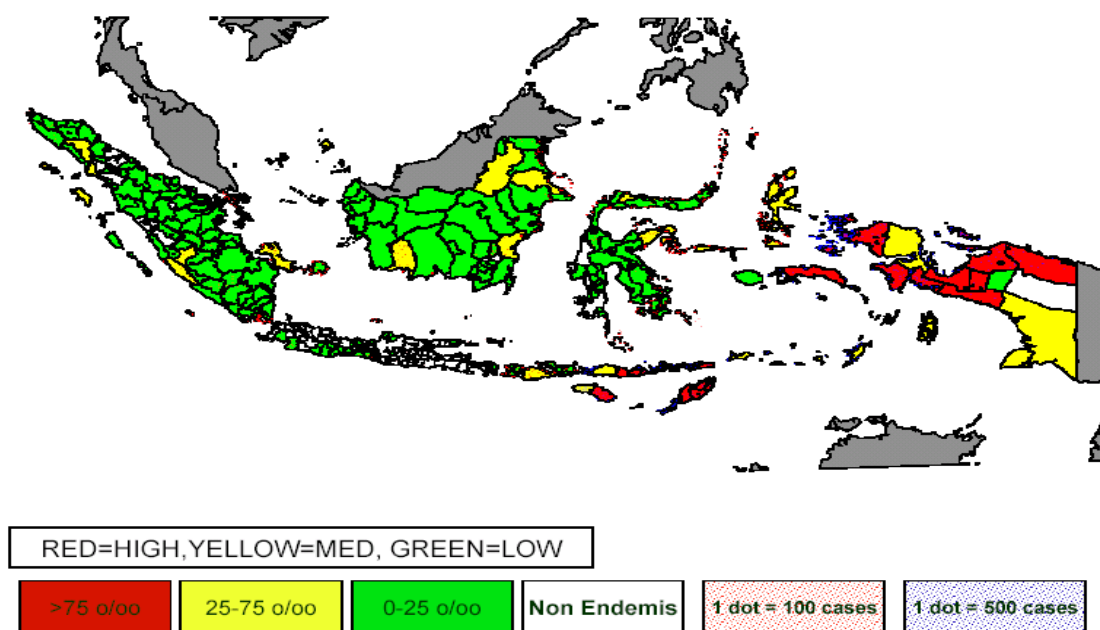
B. Epidemiologi



Malaria ditemukan di daerah-daerah mulai 60° utara sampai dengan 32° selatan; dari daerah dengan ketinggian 2.666 m (Bolivia), sampai dengan daerah yang letaknya 433 m di bawah permukaan laut (Dead sea).⁴

Daerah yang sejak semula bebas malaria adalah daerah Pasifik Tengah dan Selatan (Hawaii dan Selandia Baru). Di daerah-daerah tersebut, daur hidup parasit malaria tidak dapat berlangsung karena tidak adanya vektor yang sesuai.⁴

MALARIA ENDEMICITY IN INDONESIA



(Current Malaria Situation in Indonesia & ACTMalaria Activities. 2008. Directorate of Vector Borne Disease Control Ministry of Health Indonesia)

Di Indonesia malaria ditemukan tersebar luas pada semua pulau dengan derajat dan berat infeksi yang bervariasi. Malaria di suatu daerah dapat ditemukan secara autokton, impor, induksi, introduksi atau reintroduksi.⁴

Di daerah yang autokton, siklus hidup malaria dapat berlangsung karena adanya manusia yang rentan (susseptibel), nyamuk yang dapat menjadi vector dan parasitnya. Keadaan malaria di daerah endemic tidak sama. Derajat endemisitas dapat diukur dengan berbagai cara seperti angka limpa (spleen rate), angka parasit (parasit rate), yang disebut malariometri.⁴

Pada dasarnya setiap orang dapat terkena malaria. Perbedaan prevalensi menurut umur dan jenis kelamin lebih berkaitan dengan perbedaan derajat kekebalan karena variasi keterpaparan gigitan nyamuk.^{5,6}

Beberapa faktor yang mempengaruhi seseorang dapat terinfeksi malaria adalah^{5,7}:

1. Ras atau suku bangsa

Prevalensi Hemoglobin S (HbS) pada penduduk Afrika cukup tinggi sehingga lebih tahan terhadap infeksi *P.falciparum* karena HbS menghambat perkembangbiakan *P.falciparum*.

2. Kurangnya enzim tertentu.

Kurangnya enzim *Glukosa 6 Phospat Dehidrogenase* (G6PD) memberikan perlindungan terhadap infeksi *P.falciparum* yang berat. Defisiensi enzim G6PD ini merupakan penyakit genetik dengan manifestasi utama pada wanita.

3. Kekebalan pada malaria terjadi apabila tubuh mampu menghancurkan *Plasmodium* yang masuk atau menghalangi perkembangbiakannya.

Malaria masih merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang dapat menyebabkan kematian terutama pada kelompok resiko tinggi yaitu bayi, anak balita, ibu hamil, selain itu malaria secara langsung menurunkan produktivitas kerja.⁹

Upaya untuk menekan angka kesakitan dan kematian dilakukan melalui program pemberantasan malaria yang kegiatannya antara lain meliputi diagnosis dini, pengobatan cepat dan tepat, surveilans dan pengendalian vektor yang kesemuanya ditujukan untuk memutus mata rantai penularan malaria.⁹

Sejak tahun 1973 ditemukan pertamakali adanya kasus resistensi *P. falciparum* terhadap klorokuin di Kalimantan Timur Sejak itu kasus resistensi terhadap klorokuin yang dilaporkan semakin meluas Tahun 1990, dilaporkan telah terjadi resistensi parasit *P. falciparum* terhadap klorokuin dan seluruh provinsi di Indonesia selain itu, dilaporkan juga adanya kasus resistensi plasmodium terhadap Sulfadoksin-Pirimethamin (SP) di beberapa tempat di Indonesia Keadaan seperti ini dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas akibat penyakit malaria Oleh sebab itu, upaya untuk menanggulangi masalah resistensi tersebut (multiple drugs resistance), maka pemerintah telah merekomendasikan obat pilihan pengganti klorokuin dan SP terhadap *P. falciparum* dengan terapi kombinasi artemisinin (artemisinin combination therapy).⁹

C. Etiologi

Malaria disebabkan parasit malaria, suatu protozoa darah yang termasuk dalam *phyllum Apicomplexa*, kelas *Sporozoa*, subkelas *Coccidiida*, ordo *Eucoccidides*, subordo *Haemosporidiidea*, famili *Plasmodiidae*, genus *Plasmodium*.⁵

Plasmodium merupakan protozoa obligat intraseluler. Pada manusia terdapat empat spesies yaitu *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae* dan *Plasmodium ovale*. Penularan manusia dapat dilakukan oleh nyamuk betina dari tribus *anopheles*. Selain itu juga dapat ditularkan secara langsung melalui transfusi darah atau jarum suntik yang tercemar serta ibu hamil kepada bayinya.⁷

P. vivax menyebabkan malaria tertiana, *P.malaria* merupakan penyebab malaria kuartana. *P.ovale* menyebabkan malaria ovale, sedangkan *P.falciparum* menyebabkan malaria tropika. Spesies terakhir ini paling berbahaya karena malaria yang ditimbulkan dapat menjadi berat. Hal ini disebabkan dalam waktu singkat dapat menyerang eritrosit dalam jumlah besar, sehingga menimbulkan berbagai komplikasi di dalam organ-organ tubuh^{3,5}.

D. Siklus Hidup Plasmodium Malaria¹⁰

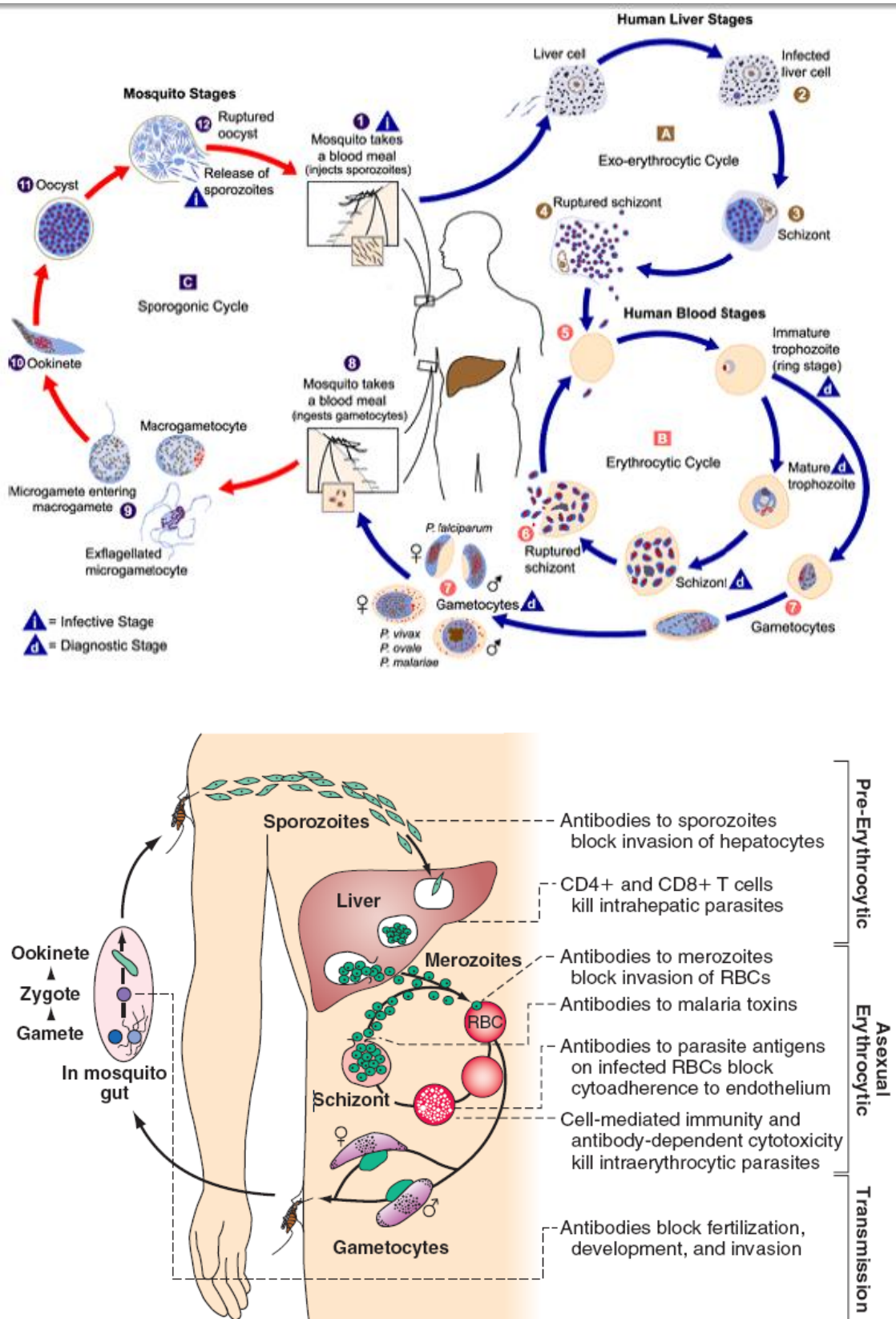


FIGURE 195-1 The malaria transmission cycle from mosquito to human. RBC, red blood cell.

Parasit malaria memerlukan dua hospes untuk siklus hidupnya, yaitu manusia dan nyamuk *anopheles* betina.

Siklus pada manusia

Pada waktu nyamuk *anopheles* infektif menghisap darah manusia, sporozoit yang berada dalam kelenjar liur nyamuk akan masuk ke dalam peredaran darah selama lebih kurang 30 menit. Setelah itu sporozoit akan masuk ke dalam sel hati dan menjadi trophozoit hati. Kemudian berkembang menjadi skizon hati yang terdiri dari 10.000 sampai 30.000 merozoit hati. Siklus ini disebut siklus eksoeritrositer yang berlangsung selama lebih kurang 2 minggu. Pada *P.vivax* dan *P.ovale*, sebagian trophozoit hati tidak langsung berkembang menjadi skizon, tetapi ada yang menjadi bentuk dorman yang disebut hipnozoit. Hipnozoit tersebut dapat tinggal di dalam sel hati selama berbulan-bulan sampai bertahun-tahun. Pada suatu saat bila imunitas tubuh menurun, akan menjadi aktif sehingga dapat menimbulkan relaps (kambuh).^{3,5}

Merozoit yang berasal dari skizon hati yang pecah akan masuk ke dalam peredaran darah dan menginfeksi sel darah merah. Di dalam sel darah merah, parasit tersebut berkembang dari stadium trophozoit sampai skizon (8 sampai 30 merozoit). Proses perkembangan aseksual ini disebut skizogoni. Selanjutnya eritrosit yang terinfeksi (skizon) pecah dan merozoit yang keluar akan menginfeksi sel darah merah lainnya. Siklus ini disebut siklus eritrositer.^{3,5}

Setelah 2 sampai 3 siklus skizogoni darah, sebagian merozoit yang menginfeksi sel darah merah dan membentuk stadium seksual yaitu gametosit jantan dan betina.^{3,5}

Siklus pada nyamuk *anopheles* betina

Apabila nyamuk *anopheles* betina menghisap darah yang mengandung gametosit, di dalam tubuh nyamuk, gamet jantan dan betina melakukan pembuahan menjadi zigot. Zigot berkembang menjadi ookinet kemudian menembus dinding lambung nyamuk. Pada dinding luar lambung nyamuk ookinet akan menjadi ookista dan selanjutnya menjadi sporozoit. Sporozoit ini akan bersifat infektif dan siap ditularkan ke manusia.^{3,5}

Masa inkubasi adalah rentang waktu sejak sporozoit masuk sampai timbulnya gejala klinis yang ditandai dengan demam. Masa inkubasi bervariasi tergantung spesies *Plasmodium*. Masa prepaten adalah rentang waktu sejak sporozoit masuk sampai parasit dapat dideteksi dalam darah dengan pemeriksaan mikroskopik.^{3,5}

Tabel 1. Masa inkubasi penyakit malaria³.

<i>Plasmodium</i>	Masa inkubasi (hari)
<i>P. falciparum</i>	9 – 14 (12)
<i>P. vivax</i>	12 – 17 (15)
<i>P. ovale</i>	16 – 18 (17)
<i>P. malariae</i>	18 – 40 (28)

E. Patogenesis

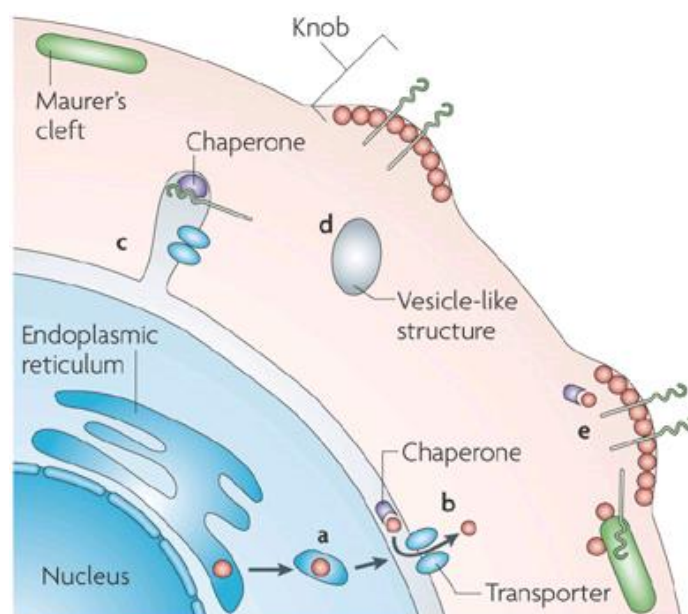
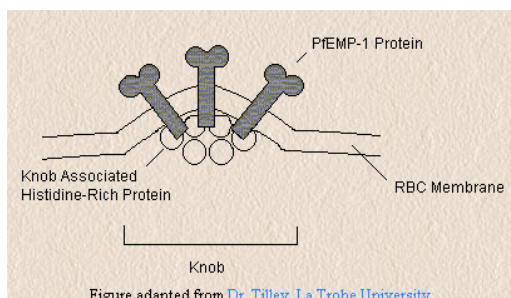
Patogenesis malaria akibat dari interaksi kompleks antara parasit, inang dan lingkungan. Patogenesis lebih ditekankan pada terjadinya peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Oleh karena skizogoni menyebabkan kerusakan eritrosit maka akan menyebabkan anemia. Beratnya anemia tidak sebanding dengan parasitemia, hal ini menunjukkan adanya kelainan eritrosit selain yang mengandung parasit. Diduga terdapat toksin malaria yang menyebabkan gangguan fungsi eritrosit dan sebagian eritrosit pecah saat melalui limpa sehingga parasit keluar. Faktor lain yang menyebabkan anemia mungkin karena terbentuknya antibodi terhadap eritrosit.¹¹

Limpa mengalami pembesaran dan pembendungan serta pigmentasi sehingga mudah pecah. Dalam limpa dijumpai banyak parasit dalam makrofag dan sering terjadi fagositosis dari eritrosit yang terinfeksi maupun yang tidak terinfeksi. Pada malaria kronis terjadi hiperplasi dari retikulum disertai peningkatan makrofag.¹¹

Pada malaria berat mekanisme patogenesisnya berkaitan dengan invasi merozoit ke dalam eritrosit sehingga menyebabkan eritrosit yang mengandung parasit mengalami perubahan struktur dan biomolekuler sel untuk mempertahankan kehidupan parasit. Perubahan tersebut meliputi mekanisme transpor membran sel, penurunan deformabilitas, pembentukan knob, ekspresi varian non antigen di permukaan sel, *sitoadherensi*, *sekuestrasi* dan *rosetting*, peranan sitokin dan NO (Nitrik Oksida).¹²

Menurut pendapat ahli lain patogenesis malaria berat atau malaria falciparum dipengaruhi oleh faktor parasit dan faktor penjamu (*host*). Yang termasuk ke dalam faktor parasit adalah intensitas transmisi, densitas parasit dan virulensi parasit. Sedangkan yang termasuk ke dalam faktor penjamu adalah tingkat endemisitas daerah tempat tinggal, genetik, usia, status nutrisi, dan status imunologi. Parasit dalam eritrosit (EP) secara garis besar mengalami 2 stadium, yaitu stadium cincin pada 24 jam pertama dan stadium matur pada 24 jam kedua. Permukaan EP stadium cincin akan menampilkan antigen RESA (*Ring Erythrocyte Surface Antigen*) yang menghilang setelah parasit masuk stadium matur. Permukaan membran EP stadium matur akan mengalami penonjolan dan membentuk knob dengan *Histidin Rich Protein-1 (HRP-1)* sebagai komponen utamanya. Selanjutnya bila EP tersebut mengalami merogoni, akan dilepaskan toksin malaria berupa *GPI* yaitu

Glikosilfosfatidilinositol yang merangsang pelepasan TNF α dan Interleukin 1 (IL-1) dari makrofag.^{6,12}



Nature Reviews | Microbiology

Sitoadherensi adalah peristiwa perlekatan eritrosit yang telah terinfeksi *P.falsiparum* pada reseptor di bagian endotelium venule dan kapiler. Selain itu eritrosit juga dapat melekat pada eritrosit yang tidak terinfeksi sehingga terbentuk roset. *Sitoadherensi* menyebabkan eritrosit matur tidak beredar kembali dalam sirkulasi. Parasit dalam eritrosit matur yang tinggal dalam jaringan mikrovaskuler disebut eritrosit matur yang mengalami sekuestrasi. Hanya *P.falsiparum* yang mengalami sekuestrasi, karena pada plasmodium lainnya seluruh siklus terjadi pada pembuluh darah perifer. Sekuestrasi terjadi pada organ-organ vital dan hampir semua jaringan dalam tubuh. Sekuestrasi tertinggi terdapat di otak, diikuti dengan hepar dan ginjal, paru, jantung dan usus. Sekuestrasi ini memegang peranan utama dalam patofisiologi malaria berat.^{6,12}

Rosseting adalah suatu fenomena perlekatan antara satu buah eritrosit yang mengandung merozoit matang yang di selubungi oleh sekitar 10 atau lebih eritrosit non parasit sehingga berbentuk seperti bunga. Salah satu faktor yang mempengaruhi terjadinya *rosseting* adalah golongan darah dimana terdapatnya antigen golongan darah A dan B yang

bertindak sebagai reseptor pada permukaan eritrosit yang tidak terinfeksi parasit. *Rosetting* menyebabkan obstruksi aliran darah lokal atau dalam jaringan sehingga mempermudah terjadinya *sitoadherensi*.^{6,12}

Sitokin terbentuk dari sel endotel, monosit dan makrofag setelah mendapat stimulasi dari toksin malaria. Sitokin ini antara lain TNF alfa (TNF α), interleukin 1 (IL-1), IL-6, IL3, *lymphotoxin* (LT) dan interferon gamma (INF γ). Dari beberapa penelitian dibuktikan bahwa penderita malaria serebral yang meninggal atau dengan komplikasi berat seperti hipoglikemia mempunyai kadar TNF α yang tinggi. Demikian juga malaria tanpa komplikasi kadar TNF α , IL-1, IL-6 lebih rendah dari malaria serebral. Walaupun demikian hasil ini tidak konsisten karena juga dijumpai penderita malaria yang mati dengan TNF normal atau rendah atau pada malaria serebral yang hidup dengan sitokin yang tinggi. Oleh karenanya diduga adanya peran dari neurotransmitter yang lain sebagai *free radical* dalam kaskade ini seperti NO sebagai faktor yang penting dalam patogenesis malaria berat.^{6,12}

Menurut pendapat ahli lain, patogenesis malaria adalah multifaktorial dan berhubungan dengan hal-hal berikut:

1. Penghancuran eritrosit

Fagositosis tidak hanya pada eritrosit yang mengandung parasit tapi juga terhadap eritrosit yang tidak mengandung parasit sehingga menimbulkan anemia dan anoksia jaringan. Pada hemolisis intravaskuler yang berat dapat terjadi hemoglobinuria (*black water fever*) dan dapat menyebabkan gagal ginjal.¹³

2. Mediator endotoksin-makrofag

Pada saat skizogoni, eritrosit yang mengandung parasit memicu makrofag yang sensitif endotoksin untuk melepaskan berbagai mediator. Endotoksin mungkin berasal dari saluran pencernaan dan parasit malaria sendiri dapat melepaskan faktor nekrosis tumor (TNF). TNF adalah suatu monokin yang ditemukan dalam peredaran darah manusia dan hewan yang terinfeksi parasit malaria. TNF dan sitokin lainnya menimbulkan demam, hipoglikemia dan sindrom penyakit pernafasan pada orang dewasa.¹³

3. Sekuestrasi eritrosit yang terinfeksi

Eritrosit yang terinfeksi dengan stadium lanjut *P.falciparum* dapat membentuk tonjolan-tonjolan (*knobs*) pada permukaannya. Tonjolan tersebut mengandung antigen dan bereaksi dengan antibodi malaria dan berhubungan dengan afinitas eritrosit yang mengandung *P.falciparum* terhadap endotelium kapiler darah alat dalam, sehingga skizogoni berlangsung di sirkulasi alat dalam. Eritrosit yang terinfeksi menempel pada endotelium dan membentuk gumpalan yang membendung kapiler yang bocor dan menimbulkan anoksia dan edema jaringan.¹³

F. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis penderita malaria sangat beragam, dari yang tanpa gejala sampai dengan yang berat. Di daeran endemi malria, manifestasi klinis tersebut sudah sangat dikenal oleh tenaga kehatan bahkan penderita dapat mendiagnosis penyakitnya sendiri. Pada daerah non endemis diperlukan pengalaman untuk mengarah ke diagnosis malaria. Banyak faktor yang mempengaruhi manifestasi klinis tersebut, antara lain:

1. Status kekebalan yang biasanya berhubungan dengan tingkat endemisitas tempat tinggalnya.
2. Beratnya infeksi (kepadatan parasit).
3. Jenis dan strain Plasmodium.
4. Status gizi.
5. Sudah minum obat anti malaria.
6. Keadaan lain penderita (bayi, hamil, orang tua, menderit sakit lain).
7. Faktor genetik (HbF, defisiensi G6PD, ovalositosis, dan lain-lain)

Biasanya penderita yang tinggal atau berasal dari daerah endemis telah mempunyai kekebalan terhadap malaria sehingga manifestasi klinisnya lebih ringan dibandingkan penderita yang tidak kebal. Oleh sebab itu malaria berat sering didapatkan pada penderita tidak kebal bahkan dapat berakibat fatal. Secara umum, bila kepadatan parasit tinggi, biasanya risiko menjadi malaria berat lebih besar. Walaupun demikian tidak jarang didapatkan penderita malaria berat dengan kepadatan parasit rendah dan sebaliknya.^{14,15}

Hal ini dapat terjadi karena manifestasi klinis malaria dipengaruhi oleh banyak faktor. Malaria berat umumnya disebabkan oleh *P. falciparum*. Di samping itu malaria falsiparum merupakan jenis malaria yang telah dilaporkan resisten terhadap klorokuin maupun *multidrug*.^{16,17} Di Irian dikenal *P. vivax Chesson strain* yang lebih sulit dapat disembuhkan. Status gizi sangat mempengaruhi kekebalan tubuh terhadap infeksi terutama pada anak-anak, sehingga tak mengherankan malaria pada anak kurang gizi sering berkembang menjadi berat.

Manifestasi klinis penderita yang sudah minum obat anti-malaria atau minum profilaksis biasanya dapat lebih ringan atau menjadi tidak jelas. Pada penderita dengan defisiensi G6PD dapat disertai dengan hemoglobinuria. Anak-anak, ibu hamil dan orang tua, biasanya lebih rentan terhadap infeksi. Malaria pada kehamilan dapat menyebabkan abortus, kematian janin, bayi lahir mati, berat badan lahir rendah, malaria kongenital, partus sulit, anemia, gangguan fungsi ginjal dan hipoglikemia.¹⁸

Infeksi malaria lebih sulit terjadi pada penderita dengan HbF, defisiensi G6PD, dan ovalositosis.

Manifestasi umum malaria:

1. Masa inkubasi

Biasanya berlangsung 8-37 hari tergantung pada spesies parasit (terpendek untuk *P.falciparum* dan terpanjang untuk *P.malariae*), beratnya infeksi dan pada pengobatan sebelumnya atau pada derajat resistensi hospes.¹⁹

2. Keluhan-keluhan prodromal

Keluhan prodromal dapat terjadi sebelum terjadinya demam, berupa: kelesuan, malaise, sakit kepala, sakit tulang belakang, nyeri pada tulang atau otot, anoreksia, perut tidak enak, diare ringan dan kadang-kadang merasa dingin di punggung. Keluhan prodromal sering terjadi pada *P.vivax* dan *P.ovale*, sedangkan *P.falciparum* dan *P.malariae* keluhan prodromal tidak jelas bahkan gejala dapat mendadak.¹⁹

3. Gejala-gejala umum

Gejala klasik yaitu terjadinya trias malaria (*malaria proxysm*) secara berurutan:

a. Periode dingin

Mulai menggigil, kulit dingin dan kering, penderita sering membungkus dirinya dengan selimut atau sarung pada saat menggigil, sering seluruh badan gemetar dan gigi-gigi saling terantuk, pucat sampai sianosis seperti orang kedinginan. Periode ini berlangsung antara 15 menit sampai 1 jam diikuti dengan meningkatnya temperatur.^{6,19,20}

b. Periode panas

Muka penderita terlihat merah, kulit panas dan kering, nadi cepat dan panas badan tetap tinggi dapat sampai 40°C atau lebih, penderita membuka selimutnya, respirasi meningkat, nyeri kepala, nyeri retroorbital, muntah-muntah, dapat terjadi syok (tekanan darah turun), kesadaran delirium sampai terjadi kejang (anak). Periode ini lebih lama dari fase dingin, dapat sampai 2 jam atau lebih, diikuti dengan keadaan berkeringat.^{6,19,20}

c. Periode berkeringat

Penderita berkeringat mulai dari temporal, diikuti seluruh tubuh, sampai basah temperatur turun, penderita merasa capek dan sering tertidur. Bila penderita bangun akan merasa sehat dan dapat melakukan pekerjaan biasa.^{6,19,20}

Trias malaria secara keseluruhan dapat berlangsung antara 6-10 jam, lebih sering terjadi pada infeksi *P.vivax*. Pada infeksi *P.falciparum* menggigil dapat berlangsung berat ataupun tidak ada. Periode tidak panas berlangsung 12 jam pada *P.falsiparum*, 36 jam pada *P.vivax* dan *ovale*, 60 jam pada *P.malariae*.^{6,19}

Anemia merupakan gejala yang sering dijumpai pada infeksi malaria, dan lebih sering dijumpai pada penderita daerah endemik terutama pada anak-anak dan ibu hamil^{5,12}. Beberapa mekanisme terjadinya anemia adalah Pengrusakan eritrosit oleh parasit, hambatan eritropoeisis yang sementara, hemolisis karena proses *complement mediated immune complex*, eritrofagositosis, penghambatan pengeluaran retikulosit.

Pembesaran limpa (splenomegali) akan teraba setelah 3 hari dari serangan infeksi akut dimana akan terjadi bengkak, nyeri dan hiperemis. Limpa merupakan organ yang penting dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi malaria, penelitian pada binatang percobaan, limpa menghapuskan eritrosit yang terinfeksi melalui perubahan metabolisme, antigenik dan *rheological* dari eritrosit yang terinfeksi.^{6,19}

Untuk memudahkan penatalaksanaan penanganan kasus malaria, manifestasi klinis dikelompokkan menjadi:

(1) Malaria ringan atau tanpa komplikasi

Malaria ini umumnya disertai gejala dan tanda klinis yang ringan terutama sakit kepala, demam, menggigil dan mual serta tanpa kelainan fungsi organ.⁹ Kadang-kadang dapat disertai dengan sedikit penurunan trombosit dan sedikit peningkatan bilirubin serum. Gejala-gejala klinis ini juga sering dijumpai oleh peneliti-peneliti lain.^{21,22} Gejala dan tanda klinis lain yang juga dapat ditemukan adalah pusing, pucat, tak nafsu makan, muntah, sakit perut, diare, lemah, myalgia, hepatomegali dan splenomegali.²³

(2) Malaria berat atau dengan komplikasi

Malaria berat adalah malaria falsiparum yang cenderung menjadi fatal atau malaria dengan komplikasi dimana kemungkinan penyakit lain sudah dapat disingkirkan.¹¹ Lebih kurang 10% dari penderita malaria falsiparum adalah malaria berat dengan angka kematian 18,8-40,0%.¹⁵

Patofisiologi malaria berat sangat kompleks dan tergantung pada sistem organ yang terkena. Dikenal beberapa hipotesis yang sedang berkembang yaitu :

a) Cytoadherence

Yang dimaksud dengan *cytoadherence* adalah adanya perlekatan antara eritrosit yang terinfeksi parasit stadium lanjut dengan sel endotel pembuluh kapiler (*endothelial cytoadherence*). Di samping itu juga terjadi perlekatan antara eritrosit yang terinfeksi parasit stadium lanjut dengan eritrosit normal, dan dikenal dengan *rosette form*.^{24,25} Perlekatan tersebut mengakibatkan kerusakan dinding pembuluh darah kapiler dan menghambat aliran darah ke pembuluh darah kapiler akhir karena terbentuknya *sloughing*, *sequestration* dan roset. Proses tersebut menyebabkan terjadinya edema dan hipoksia karena adanya kebocoran kapiler dan aliran darah berkurang. *Sequestration* dapat terjadi pada semua penderita malaria, sedangkan pembentukan roset hanya pada penderita dengan kerusakan organ. Oleh sebab itu manifestasi klinis malaria berat lebih berkaitan dengan van pembentukan roset dari pada *sequestration*.

b) Reaksi berlebihan dari sistem kekebalan

Malaria berat juga dapat terjadi karena sistem kekebalan penderita bereaksi berlebihan dan sebagai perantara kerusakan sel (saraf, hati dan ginjal) melalui produk toksik dari sel kekebalan (makrofag) yaitu sitokin antara lain *Tumor Necrosis Factor* (TNF), Inter Leukin I (IL I), IL VI dan lain-lain. Pengeluaran TNF dirangsang oleh produk parasit yang dikeluarkan pada waktu eritrosit yang terinfeksi pecah. Kelainan tubuh yang diakibatkan oleh TNF adalah demam, peradangan, perubahan keadaan mental, trombositopenia, depresi fungsi sumsum tulang dan merangsang sel kebal untuk mengeluarkan produk tambahan. Salah satu produk toksik tambahan dari makrofag adalah nitrik oksid (NO) yang dirangsang pengeluarannya oleh TNF. NO adalah gas yang larut dengan bebas menembus sel membran sehingga dapat melewati *blood-brain barrier*. NO berfungsi sebagai neurotransmitter dan merupakan komponen yang berperan pada reaksi kekebalan terhadap parasit dalam sel, sehingga dapat membunuh sel hati yang terinfeksi malaria (stadium pre-eritrositik).^{26,27}

G. Diagnosis Malaria²⁸

Diagnosis malaria ditegakkan seperti diagnosis penyakit Lainnya berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium. Diagnosis pasti malaria harus ditegakkan dengan pemeriksaan sediaan darah secara mikroskopik atau tes diagnostic cepat.

Pada anamnesis sangat penting diperhatikan:

1. Keluhan utama: demam, menggigil, berkeringat dan dapat disertai sakit kepala, mual, muntah, diare dan nyeri otot atau pegal-pegal
2. Riwayat berkunjung dan bermalam 1-4 minggu yang lalu ke daerah endemik malaria
3. Riwayat tinggal di daerah endemik malaria
4. Riwayat sakit malaria
5. Riwayat minum obat malaria satu bulan terakhir
6. Riwayat mendapat transfusi darah

Pemeriksaan fisik

1. Malaria tanpa komplikasi:

- Demam (pengukuran dengan termometer $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$)
- Konjungtiva atau telapak tangan pucat
- Pembesaran limpa (splenomegali)
- Pembesaran hati (hepatomegali)

2. Malaria dengan komplikasi dapat ditemukan keadaan dibawah ini:

- Gangguan kesadaran dalam berbagai derajat
- Keadaan umum yang lemah (tidak bisa duduk/berdiri)
- Kejang-kejang
- Panas sangat tinggi
- Mata atau tubuh kuning

Penderita tersangka malaria berat harus segera dirujuk untuk mendapat kepastian diagnosis secara mikroskopik dan penanganan lebih lanjut.

Diagnosis atas dasar pemeriksaan laboratorium

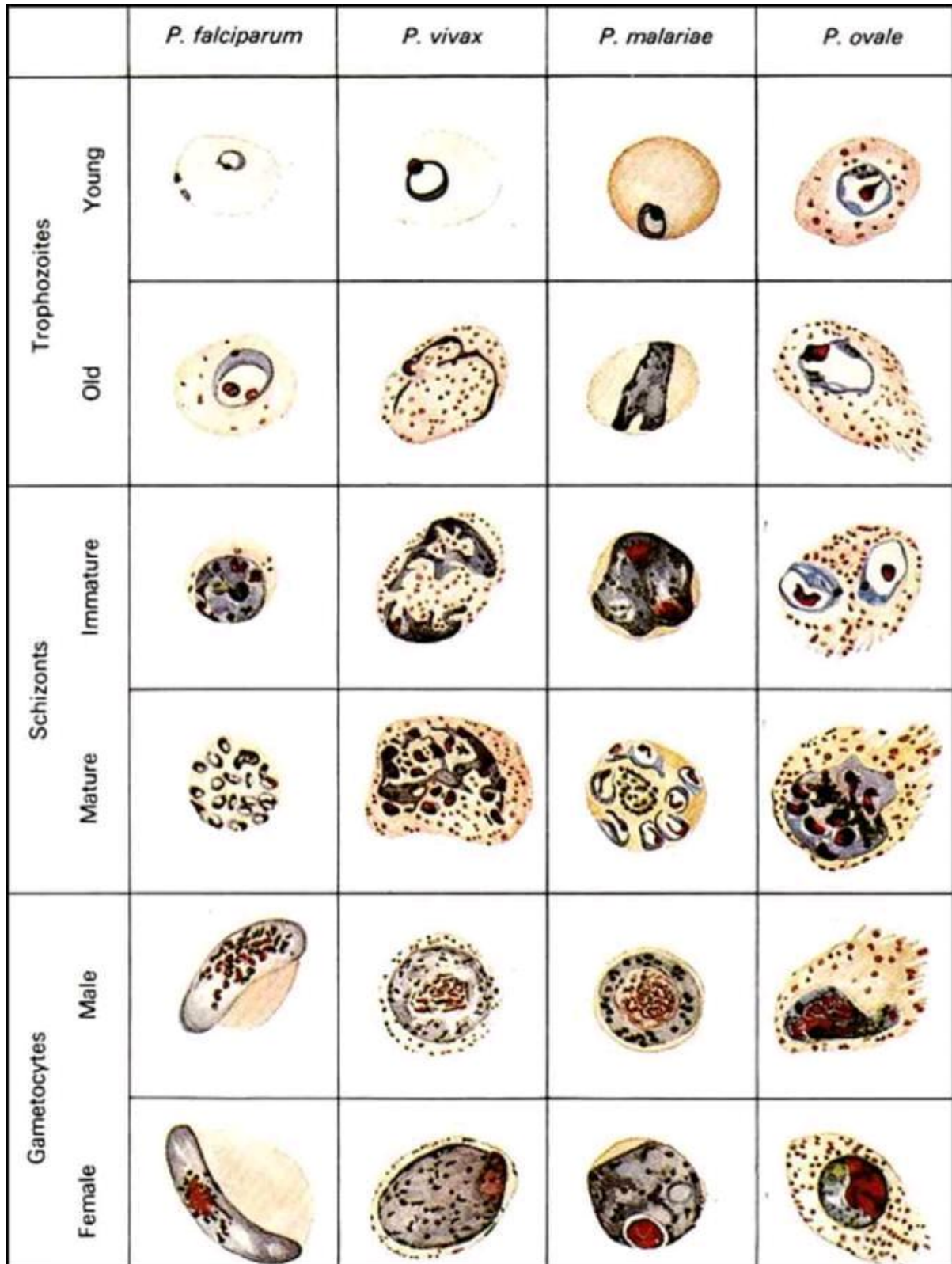
1. Pemeriksaan dengan mikroskop

Pemeriksaan sediaan darah (SD) tebal dan tipis di Puskesmas/Iapangan/rumah sakit untuk menentukan:

1. Ada tidaknya parasit malaria (positif atau negatif).
2. Spesies dan stadium plasmodium
3. Kepadatan parasit

Untuk penderita tersangka malaria berat perlu memperhatikan hal-hal sebagai berikut:

- Bila pemeriksaan sediaan darah pertama negatif, perlu diperiksa ulang setiap 6 jam sampai 3 hari berturut-turut.
- Bila hasil pemeriksaan sediaan darah tebal selama 3 hari berturut-turut tidak ditemukan parasit maka diagnosis malaria disingkirkan.



2. Pemeriksaan dengan tes diagnostik cepat (Rapid Diagnostic Test)

Mekanisme kerja tes ini berdasarkan deteksi antigen parasit malaria, dengan menggunakan metoda imunokromatografi, dalam bentuk dipstik Tes ini sangat bermanfaat

pada unit gawat darurat, pada saat terjadi kejadian luar biasa dan di daerah terpencil yang tidak tersedia fasilitas lab serta untuk survey tertentu. Hal yang penting lainnya adalah penyimpanan RDT ini sebaiknya dalam lemari es tetapi tidak dalam freezer pendingin.

3. Pemeriksaan penunjang untuk malaria berat:

- Darah rutin
- Kimia darah lain (gula darah, serum bilirubin, SGOT & SGPT, alkali fosfatase, albumin/globulin, ureum, kreatinin, natrium dan kalium, analisis gas darah)
- EKG
- Foto toraks
- Analisis cairan serebrospinalis
- Biakan darah dan uji serologi
- Urinalisis.

H. Diagnosis Banding Malaria²⁸

Manifestasi klinis malaria sangat bervariasi dari gejala yang ringan sampai berat.

1. Malaria tanpa komplikasi harus dapat dibedakan dengan penyakit infeksi lain sebagai berikut:
 - Demam tifoid
 - Demam dengue
 - Infeksi Saluran Pernafasan Akut (ISPA)
 - Leptospirosis ringan
 - Infeksi virus akut lainnya.
2. Malaria berat atau malaria dengan komplikasi dibedakan dengan penyakit infeksi lain sebagai berikut:
 - Radang Otak (meningitis/ensefalitis)
 - Stroke (gangguan serebrovaskuler)
 - Tifoid ensefalopati
 - Hepatitis
 - Leptospirosis berat
 - Glomerulonefritis akut atau kronik
 - Sepsis
 - Demam berdarah dengue atau Dengue Shock Syndrome:

I. Pengobatan²⁸

Pengobatan yang diberikan adalah pengobatan radikal malaria dengan membunuh semua stadium parasit yang ada di dalam tubuh manusia. Adapun tujuan pengobatan radikal untuk mendapat kesembuhan klinis dan parasitologik serta memutuskan rantai penularan.

Semua obat anti malaria tidak boleh diberikan dalam keadaan perut kosong karena bersifat iritasi lambung, oleh sebab itu penderita harus makan terlebih dahulu setiap akan minum obat anti malaria.²⁸

Resistensi *P. falciparum* terhadap obat malaria golongan 4-aminokuinolin (klorokuin dan amodiakuin) untuk pertama kali ditemukan pada tahun 1960-1961 di Kolumbia dan Brazil. Kemudian secara berturut-turut di Asia Tenggara, Muangthai, Malaysia, Kamboja, Laos, Vietnam, Filipina. Di Indonesia ditemukan di Kalimantan Timur (1974), Irian Jaya (1976), Sumatera selatan (1978), Timor-timur (1981), Jepara (1981), dan Jawa Barat (1981). Focus resistensi tidak mencakup seluruh daerah, parasit masih sensitive di beberapa tempat di daerah tersebut.⁴



Pengobatan Malaria Tanpa Komplikasi.

1. Malaria Falsiparum

Lini pertama pengobatan malaria falsiparum adalah seperti yang tertera dibawah ini:

Lini pertama = Artesunat + Amodiakuin + Primakuin

Setiap kemasan Artesunat + Amodiakuin terdiri dari 2 blister, yaitu blister amodiakuin terdiri dari 12 tablet @ 200 mg = 153 mg amodiakuin basa, dan blister artesunat terdiri dari 12 tablet @ 50 mg. Obat kombinasi diberikan per-oral selama tiga hari dengan dosis tunggal harian sebagai berikut:

Amodiakuin basa = 10 mg/kgbb dan Artesunat = 4 mg/kgbb.

Primakuin tidak boleh diberikan kepada:

- Ibu hamil
- Bayi < 1 tahun
- Penderita defisiensi G6-PD

Tabel III.1.1.
Pengobatan lini pertama malaria falsiparum menurut kelompok

Hari	Jenis Obat	Jumlah tablet perhari menurut kelompok umur					
		0-1 Bulan	2-11 Bulan	1-4 Tahun	5-9 Tahun	10-14 Tahun	≥15 Tahun
1	Artesunat	1/4	1/2	1	2	3	4
	Amodiaquin	1/4	1/2	1	2	3	4
	Primakuin	*)	*)	3/4	1 1/2	2	2-3
2	Artesunat	1/4	1/2	1	2	3	4
	Amodiaquin	1/4	1/2	1	2	3	4
3	Artesunat	1/4	1/2	1	2	3	4
	Amodiaquin	1/4	1/2	1	2	3	4

Pengobatan lini kedua malaria falsiparum diberikan, jika pengobatan lini pertama tidak efektif dimana ditemukan: gejala klinis tidak memburuk tetapi parasit aseksual tidak berkurang (persisten) atau timbul kembali (rekrudesensi)

Lini kedua = Kina + Doksisisiklin atau Tetrasiklin + Primakuin

Kina tablet

Kina diberikan per-oral, 3 kali sehari dengan dosis 10 mg/kgbb/kali selama 7(tujuh) hari.

Doksisisiklin

Doksisisiklin diberikan 2 kali per-hari selama 7 (tujuh) hari, dengan dosis orang dewasa adalah 4 mg/Kgbb/hari, sedangkan untuk anak usia 8-14 tahun adalah 2 mg/kgbb/hari. Doksisisiklin tidak diberikan pada ibu hamil dan anak usia <8 tahun. Bila tidak ada doksisisiklin, dapat digunakan tetrasiklin.

Tetrasiklin

Tetrasiklin diberikan 4 kali perhari selama 7 (tujuh) hari, dengan dosis 4- 5 mg/kgbb/kali Seperti halnya doksisisiklin, tetrasiklin tidak boleh diberikan pada anak dengan umur di bawah. 8 tahun dan ibu hamil.

Primakuin

Pengobatan dengan primakuin diberikan seperti pada lini pertama.

Tabel III.1.2.
Pengobatan Lini Kedua Untuk Malaria Falsiparum

Hari	Jenis Obat	Jumlah tablet perhari menurut kelompok umur				
		0-11 Bulan	1-4 Tahun	5-9 Tahun	10-14 Tahun	>15 Tahun
1	Kina	*)	3 X 1/2	3 X 1	3 X 11/2	3 X (2-3)
	Doksisiklin	-	-	-	2 X 1**)	2 X 1**)
	Primakuin	-	3/4	11/2	2	2-3
2	Kina	*)	3 X 1/2	3 X 1	3 X 11/2	3 X (2-3)
	Doksisiklin	-	-	-	2 X 1**)	2 X 1**)

*) Dosis diberikan kg/bb

***) 2x50 mg Doksisiklin

****) 2x100 mg Doksisiklin

Tabel III.1.3.
Pengobatan lini kedua untuk malaria faliparum

Hari	Jenis Obat	Jumlah tablet perhari menurut kelompok umur				
		0-11 Bulan	1-4 Tahun	5-9 Tahun	10-14 Tahun	>15 Tahun
1	Kina	*)	3 X 1/2	3 X 1	3 X 11/2	3 X (2-3)
	Tetrasiklin	-	-	-	*)	4 X 1**)
	Primakuin	-	3/4	11/2	2	2-3
2 - 7	Kina	*)	3 X 1/2	3 X 1	3 X 11/2	3 X (2-3)
	Tetrasiklin	-	-	-	*)	4 X 1**)

*) Dosis diberikan kg/bb

***) 4x250 mg Tatrasiiklin

Untuk penderita malaria mix (*P.falciparum* + *P.vivax*) dapat diberikan pengobatan obat kombinasi peroral selama tiga hari dengan dosis tunggal harian sebagai berikut:

Amodiakuin basa = 10 mg/kgbb dan Artesunat = 4 mg/kgbb ditambah dengan primakuin 0,25 mg/ kgbb selama 14 hari.

Malaria mix = Artesunat + Amodiakuin + Primakuin

Tabel III.1.4
Pengobatan malaria mix (P. Falciparum + P. Vivax)

Hari	Jenis Obat	Jumlah tablet perhari menurut kelompok umur					
		0-1 Bulan	2-11 Bulan	1 - 4 Tahun	5 - 9 Tahun	10-14 Tahun	>15 Tahun
1	Artesunat	1/4	1/2	1	2	3	4
	Amodiakuin	1/4	1/2	1	2	3	4
	Primakuin	-	-)	1/2	1	1 1/2	2
2	Artesunat	1/4	1/2	1	2	3	4
	Amodiakuin	1/4	1/2	1	2	3	4
	Primakuin	-	-	1/2	1	1 1/2	2
3	Artesunat	1/4	1/2	1	2	3	4
	Amodiakuin	1/4	1/2	1	2	3	4
3-14	Primakuin	-	-	1/2	1	1 1/2	2

2. Pengobatan malaria vivaks, malaria ovale, malaria malariae

a. Malaria vivaks dan ovale

Lini pertama pengobatan malaria vivaks dan malaria ovale adalah seperti yang tertera dibawah ini:

Lini Pertama = Klorokuin + Primakuin

Kombinasi ini digunakan sebagai pilihan utama untuk pengobatan malaria vivaks dan malaria ovale.

Klorokuin

Klorokuin diberikan 1 kali per-hari selama 3 hari, dengan dosis total 25 mg basa/kgbb.

Primakuin

Dosis Primakuin adalah 0.25 mg/kgbb per hari yang diberikan selama 14 hari dan diberikan bersama klorokuin. Seperti pengobatan malaria falsiparum, primakuin tidak boleh diberikan kepada: ibu hamil, bayi <1 tahun, dan penderita defisiensi G6-PD.

Tabel III.2.1.
Pengobatan malaria vivaks dan malaria ovale

Hari	Jenis Obat	Jumlah tablet perhari menurut kelompok umur					
		0-1 Bulan	2-11 Bulan	1 - 4 Tahun	5 - 9 Tahun	10-14 Tahun	>15 Tahun
H1	Klorokuin	1/4	1/2	1	2	3	3-4
	Primakuin	-	-	1/4	1/2	3/4	1
H2	Klorokuin	1/4	1/2	1	2	3	3-4
	Primakuin	-	-	1/4	1/2	3/4	1
H3	Klorokuin	1/8	1/4	1/2	1	1 1/2	2
	Primakuin	-	-	1/4	1/2	3/4	1
H4-14	Primakuin	-	-	1/4	1/2	3/4	1

Pengobatan malaria vivaks resisten klorokuin

Lini kedua : Kina + Primakuin

Primakuin

Dosis Primakuin adalah 0,25 mg/kgbb per hari yang diberikan selama 14 hari. Seperti pengobatan malaria pada umumnya, primakuin tidak boleh diberikan kepada Ibu hamil, bayi < 1tahun, dan penderita defisiensi G6-PD. *) Dosis kina adalah 30mg/kgbb/hari yang diberikan 3 kali per hari. Pemberian kina pada anak usia di bawah 1 tahun harus dihitung berdasarkan berat badan. Dosis dan cara pemberian primakuin adalah sama dengan cara pemberian primakuin pada malaria vivaks terdahulu yaitu 0.25 mg/kgbb perhari selama 14 hari.

Tabel III.2.2
Pengobatan malaria vivaks resisten klorokuin

Hari	Jenis Obat	Jumlah tablet perhari menurut kelompok umur					
		0-1 Bulan	2 - 11 Bulan	1 - 4 Tahun	5 - 9 Tahun	10 - 14 Tahun	>15 Tahun
1-7	Kina	*)	*)	3 X 1/2	3 X 1	3 X 1 1/2	3 X 3
1 - 14	Primakuin	-	-	1/4	1/2	3/4	1

*) Dosis diberikan kg/bb

b. Pengobatan malaria vivaks yang relaps

Pengobatan kasus malaria vivaks relaps (kambuh) sama dengan regimen sebelumnya hanya dosis perimakuin ditingkatkan Klorokuin diberikan 1 kali per-hari selama 3 hari, dengan dosis total 25 mg basa/kgbb dan primakuin diberikan selama 14 hari dengan dosis 0,5 mg/kgbb/hari. Dosis obat juga dapat ditaksir dengan memakai tabel dosis berdasarkan golongan Umur penderita tabel III.2.3.

Tabel III.2.3.
Pengobatan malaria vivaks yang relaps (kambuh)

Hari	Jenis Obat	Jumlah tablet perhari menurut kelompok umur					
		0-1 Bulan	2 - 11 Bulan	1 - 4 Tahun	5 - 9 Tahun	10 - 14 Tahun	>15 Tahun
H1	Klorokuin	1/4	1/2	1	2	3	3-4
	Primakuin	-	-	1/2	1	1 1/2	2
H2	Klorokuin	1/4	1/2	1	2	3	3-4
	Primakuin	-	-	1/2	1	1 1/2	2
H3	Klorokuin	1/8	1/4	1/2	1	1 1/2	2
	Primakuin	-	-	1/2	1	1 1/2	2
H4 -14	Primakuin	-	-	1/2	1	1 1/2	2

Khusus. untuk penderita defisiensi enzim G6PD yang dapat diketahui melalui anamnesis ada keluhan atau riwayat warna urin coklat kehitaman setelah minum obat (golongan sulfa, primakuin, kina, klorokuin dan lain-lain), maka pengobatan diberikan secara mingguan.

Klorokuin diberikan 1 kali per-minggu selama 8 sampai dengan 12 minggu, dengan dosis 10 mg basa/kgbb/kali Primakuin juga diberikan bersamaan dengan klorokuin setiap minggu dengan dosis 0,76 mg/kgbb/kali

Tabel: III.2..3.1.
Pengobatan malaria vivaks penderita defisiensi G6PD

Lama minggu	Jenis Obat	Jumlah tablet perhari menurut kelompok umur					
		0-1 Bulan	2 - 11 Bulan	1 - 4 Tahun	5 - 9 Tahun	10 - 14 Tahun	>15 Tahun
8 s/d12	Klorokuin	1/4	1/2	1	2	3	3-4
8 s/d12	Primakuin	-	-	3/4	1 1/2	2 1/4	3

c. Pengobatan malaria malariae

Pengobatan malaria malariae cukup diberikan dengan klorokuin 1 kali per-hari selama 3 hari, dengan dosis total 25 mg basa/kgbb Pengobatan juga dapat diberikan berdasarkan golongan umur penderita tabel III.2.4.

Tabel III.2.4.
Pengobatan malaria malariae

Hari	Jenis Obat	Jumlah tablet perhari menurut kelompok umur					
		0-1 Bulan	2 - 11 Bulan	1 - 4 Tahun	5 - 9 Tahun	10 - 14 Tahun	>15 Tahun
1	Klorokuin	1/4	1/2	1	2	3	3-4
2	Klorokuin	1/4	1/2	1	2	3	3-4
3	Klorokuin	1/8	1/4	1/2	1	1 1/2	2

Catatan

Fasilitas pelayanan kesehatan dengan sarana diagnostik malaria dan belum tersedia obat kombinasi artesunat + amodiakuin, Penderita dengan infeksi Plasmodium falciparum diobati dengan sulfadoksin-pirimetamin (SP) untuk membunuh parasit stadium aseksual.

Obat ini diberikan dengan dosis tunggal sulfadoksin 25 mg/kgbb atau berdasarkan dosis pirimetamin 1,25 mg/kgbb Primakuin juga diberikan untuk membunuh parasit stadium seksual dengan dosis tunggal 0,75 mg/kgbb Pengobatan juga dapat diberikan berdasarkan golongan umur penderita seperti pada tabel III.3.1.

Tabel III.3.1.
Pengobatan malaria falsiparum di sarana kesehatan tanpa tersedia obat artesunat-amodiakuin

Hari	Jenis Obat	Jumlah tablet perhari menurut kelompok umur				
		<1 Tahun	1 - 4 Tahun	5 - 9 Tahun	10 - 14 Tahun	>15 Tahun
H1	SP	-	3/4	1 1/2	2	3
	Primakuin	-	3/4	1 1/2	2	2-3

Pengobatan malaria falsiparum gagal atau alergi SP

Jika pengobatan dengan SP tidak efektif (gejala klinis tidak memburuk tetapi parasit aseksual tidak berkurang atau timbul kembali) atau penderita mempunyai riwayat alergi terhadap SP atau golongan sulfa lainnya, penderita diberi regimen kina + doksisisiklin/tetrasiklin + primakuin.

Pengobatan alterflatif = Kina + Doksisisiklin atau Tetrasiklin + Primakuin

Pemberian obat dapat diberikan berdasarkan golongan umur seperti tertera pada tabel III.3.2. dan tabel III.3.3 Dosis maksimal penderita dewasa yang dapat diberikan untuk kina 9 tablet, dan primakuin 3 tablet. Selain pemberian dosis berdasarkan berat badan penderita, obat dapat diberikan berdasarkan golongan umur seperti tertera pada table III.3.2.

Tabel III.3.2.
Pengobatan lini kedua untuk malaria falsiparum

Hari	Jenis Obat	Jumlah tablet perhari menurut kelompok umur				
		<1 Tahun	1 - 4 Tahun	5 - 9 Tahun	10 - 14 Tahun	>15 Tahun
1	Kina	*)	3 X 1/2	3 X 1	3 X 1 1/2	3 X (2-3)
	Dosisiklin	-	-	-	2 X 1**)	2 X 1 ***)
	Primakuin	-	3/4	1 1/2	2	2-3
2	Kina	*)	3 X 1/2	3 X 1	3 X 1 1/2	3 X (2-3)
	Dosisiklin	-	-	-	2 X 1**)	2 X 1***)

*) Dosis diberikan kg/bb

***) 2x 50mg Doksisisiklin

****) 2x100 mg Doksisisiklin

Tabel III.3.3.
Pengobatan lini kedua untuk malaria falsiparum

Hari	Jenis Obat	Jumlah tablet perhari menurut kelompok umur				
		0-11 Tahun	1 - 4 Tahun	5 - 9 Tahun	10 - 14 Tahun	>15 Tahun
1	Kina	*)	3 X 1/2	3 X 1	3 X 1 1/2	3 X (2-3)
	Tetrasiklin	-	-	-	*)	4 X 1**)
	Primakuin	-	3/4	1 1/2	2	2-3
2	Kina	*)	3 X 1/2	3 X 1	3 X 1 1/2	3 X (2-3)
	Tetrasiklin	-	-	-	*)	4 x 1**)

*) Dosis diberikan kg/bb

***) 4x 250 mg Tetrasiklin

Fasilitas pelayanan kesehatan tanpa sarana diagnostik malaria. Penderita dengan gejala klinis malaria dapat diobati sementara dengan regimen klorokuin dan primakuin. Pemberian klorokuin 1 kali per-hari selama 3 hari, dengan dosis total 25 mg basa/kgbb. Primakuin diberikan bersamaan dengan klorokuin pada hari pertama dengan dosis 0,75 mg/kgbb. Pengobatan juga dapat diberikan berdasarkan golongan umur penderita seperti pada tabel III.3.4.

Tabel III.3.4.
Pengobatan terhadap penderita suspek malaria

Hari	Jenis Obat	Jumlah tablet perhari menurut kelompok umur					
		0-1 Tahun	2 - 11 Tahun	1 - 4 Tahun	5-9 Tahun	10 - 14 Tahun	>15 Tahun
1	Klorokuin	1/4	1/2	1	2	3	3-4
	Primakuin	-	-	3/4	1 1/2	2	2-3
2	Klorokuin	1/4	1/2	1	2	3	4
3	Klorokuin	1/8	1/4	1/2	1	1 1/2	2

Pengobatan Malaria Dengan Komplikasi

Definisi malaria berat/komplikasi adalah ditemukannya Plasmodium falciparum stadium aseksual dengan satu atau beberapa manifestasi klinis dibawah ini (WHO,1997):

1. Malaria serebral (malaria otak)
2. Anemia berat (Hb<5 gr% atau hematokrit <15%)
3. Gagal ginjal akut (urin<400 ml/24 jam pada orang dewasa atau<1 ml/kgbb/jam pada anak setelah dilakukari rehidrasi; dengan kreatinin darah >3 mg%).
4. Edema paru atau Acute Respiratory Distress Syndrome.
5. Hipoglikemi: gula darah< 40 mg%.

6. Gagal sirkulasi atau syok: tekanan sistolik <70 mm Hg (pada anak: tekanan nadi ≤ 20 mmHg); disertai keringat dingin.
7. Perdarahan spontan dari hidung, gusi, alat pencernaan dan/atau disertai kelainan laboratorik adanya gangguan koagulasi intravaskuler
8. Kejang berulang > 2 kali per 24 jam setelah pendinginan pada hipertermia
9. Asidemia (pH: $< 7,25$) atau asidosis (bikarbonat plasma < 15 mmol/L).
10. Makroskopik hemoglobinuri oleh karena infeksi malaria akut (bukan karena obat anti malaria pada seorang dengan defisiensi G-6-PD).

Beberapa keadaan lain yang juga digolongkan sebagai malaria berat:

1. Gangguan kesadaran ringan (GCS < 15)
2. Kelemahan otot (tak bisa duduk/berjalan) tanpa kelainan neurologik
3. Hiperparasitemia $> 5\%$.
4. Ikterus (kadar bilirubin darah > 3 mg%)
5. Hiperpireksia (temperatur rektal $> 40^{\circ}$ C pada orang dewasa, $>41^{\circ}$ C pada anak)

Pengobatan malaria berat ditujukan pada pasien yang datang dengan manifestasi klinis berat termasuk yang gagal dengan pengobatan lini pertama.

Apabila fasilitas tidak atau kurang memungkinkan, maka penderita dipersiapkan untuk dirujuk ke rumah sakit atau fasilitas pelayanan yang lebih lengkap.

Penatalaksanaan kasus malaria berat pada prinsipnya meliputi:

1. Tindakan umum
2. Pengobatan simptomatik
3. Pemberian obat anti malaria
4. Penanganan komplikasi

Pilihan utama : derivat artemisinin parenteral

- Artesunat Intravena atau intramuskular
- Artemeter Intramuskular

Pemberian obat anti malaria berat

Artesunat parenteral direkomendasikan untuk digunakan di Rumah Sakit atau Puskesmas perawatan, sedangkan artemeter intramuskular direkomendasikan untuk di

lapangan atau Puskesmas tanpa fasilitas perawatan. Obat ini tidak boleh diberikan pada ibu hamil trimester 1 yang menderita malaria berat.

Kemasan dan cara pemberian artesunat

Artesunat parenteral tersedia dalam vial yang berisi 60 mg serbuk kering asam artesunik dan pelarut dalam ampul yang berisi 0,6 ml natrium bikarbonat 5%. Untuk membuat larutan artesunat dengan mencampur 60 mg serbuk kering artesunik dengan larutan 0,6 ml natrium bikarbonat 5%. Kemudian ditambah larutan Dextrose 5% sebanyak 3-5 ml. Artesunat diberikan dengan loading dose secara bolus: 2,4 mg/kgbb per-iv selama \pm 2 menit, dan diulang setelah 12 jam dengan dosis yang sama. Selanjutnya artesunat diberikan 2,4 mg/kgbb per-iv satu kali sehari sampai penderita mampu minum obat. Larutan artesunat ini juga bisa diberikan secara intramuskular (i.m.) dengan dosis yang sama.

Bila penderita sudah dapat minum obat, maka pengobatan dilanjutkan dengan regimen artesunat + amodiakuin + primakuin (Lihat dosis pengobatan lini pertama malaria falsiparum tanpa komplikasi).

Kemasan dan cara pemberian artemeter

Artemeter intramuskular tersedia dalam ampul yang berisi 80 mg artemeter dalam larutan minyak Artemeter diberikan dengan loading dose: 3,2mg/kgbb intramuskular Selanjutnya artemeter diberikan 1,6 mg/kgbb intramuskular satu kali sehari sampai penderita mampu minum obat

Bila penderita sudah dapat minum obat, maka pengobatan dilanjutkan dengan regimen artesunat + amodiakuin + primakuin (Lihat dosis pengobatan lini pertama malaria falsiparum tanpa komplikasi).

Obat alternatif malaria berat: Kina dihidroklorida parenteral

Kemasan dan cara pemberian kina parenteral

Kina per-infus masih merupakan obat alternatif untuk malaria berat pada daerah yang tidak tersedia derivat artemisinin parenteral, dan pada ibu hamil trimester pertama Obat ini dikemas dalam bentuk ampul kina dihidroklorida 25%, Satu ampul berisi 500 mg /2 ml.

Dosis dan cara pemberian kina pada orang dewasa termasuk untuk ibu hamil:

Loading dose : 20 mg garam/kgbb dilarutkan dalam 500 ml dextrose 5% atau NaCl 0,9% diberikan selama 4 jam pertama. Selanjutnya selama 4 jam ke-dua hanya diberikan cairan dextrose 5% atau NaCl 0,9%. Setelah itu, diberikan kina dengan dosis maintenance 10 mg/kgbb dalam larutan 500 ml dekstrose 5 % atau NaCl selama 4 jam Empat jam selanjutnya, hanya diberikan lagi cairan dextrose 5% atau NaCl 0,9% Setelah itu diberikan lagi dosis maintenance seperti diatas sampai penderita dapat minum kina per-oral. Bila sudah sadar / dapat minum obat pemberian kina iv diganti dengan kina tablet per-oral dengan dosis

10 mg/kgbb/kali, pemberian 3 x sehari (dengan total dosis 7 hari dihitung sejak pemberian kina perinfus yang pertama).

Dosis anak-anak: Kina.HCl 25 % (per-infus) dosis 10 mg/kgbb (bila umur < 2 bulan : 6-8 mg/kg bb) diencerkan dengan dekstrosa 5 % atau NaCl 0,9 % sebanyak 5-10 cc/kgbb diberikan selama 4 jam, diulang setiap 8 jam sampai penderita sadar dan dapat minum obat.

Kina dihidroklorida pada kasus pra-rujukan:

Apabila tidak memungkinkan pemberian kina per-irifus, maka dapat diberikan kina dihidroklorida 10 mg/kgbb intramuskular dengan masing-masing 1/2 dosis pada paha depan kiri-kanan (jangan diberikan pada bokong) Untuk pemakaian intramuskular, kina diencerkan dengan 5-8 cc NaCl 0,9% untuk mendapatkan konsentrasi 60-100 mg/ml

Catatan

- * Kina tidak boleh diberikan secara bolus intra vena, karena toksik bagi jantung dan dapat menimbulkan kematian
- * Pada penderita dengan gagal ginjal, loading dose tidak diberikan dan dosis maintenance kina diturunkan 1/2 nya
- * Pada hari pertama pemberian kina oral, berikan primakuin dengan dosis 0,75 mg/kgbb.
- * Dosis maksimum dewasa : 2.000 mg/hari.

J. Kemoprofilaksis²⁸

Kemoprofilaksis bertujuan untuk. mengurangi resiko terinfeksi malaria sehingga bila terinfeksi maka gejala klinisnya tidak berat Kemoprofilaksis ini ditujukan kepada orang yang bepergian ke daerah endemis malaria dalam waktu yang tidak terlalu lama, seperti turis, peneliti, pegawai kehutanan dan lain-lain Untuk kelompok atau individu yang akan bepergian/tugas dalam jangka waktu yang lama, sebaiknya menggunakan personal protection seperti pemakaian kelambu, repellent, kawat kassa dan lain-lain.

Sehubungan dengan laporan tingginya tingkat resistensi Plasmodium falciparum terhadap klorokuin, maka doksisiklin menjadi pilihan untuk kemoprofilaksis Doksisiklin diberikan setiap hari dengan dosis 2 mg/kgbb selama tidak lebih dari 4-6 minggu. Doksisiklin tidak boleh diberikan kepada anak umur < 8 tahun dan ibu hamil.


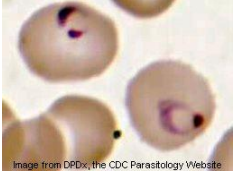

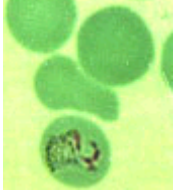
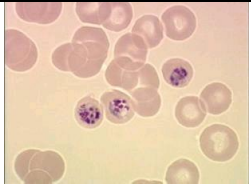
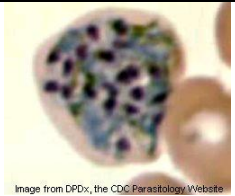
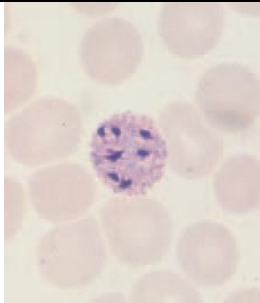
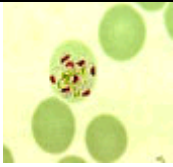

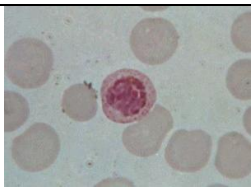
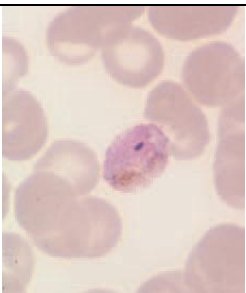
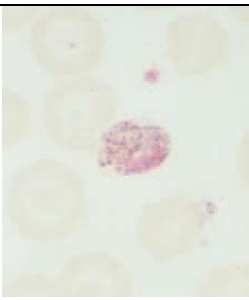
Kemoprofilaksis untuk Plasmodium vivax dapat diberikan klorokuin dengan dosis 5 mg/kgbb setiap minggu. Obat tersebut diminum satu minggu sebelum masuk ke daerah endemis sampai 4 minggu setelah kembali. Dianjurkan tidak menggunakan klorokuin lebih dari 3-6 bulan.

TABLE 195-9 Prophylaxis and Self-Treatment for Malaria

Drug	Usage	Adult Dosage	Child Dosage
Prophylaxis			
Mefloquine	Used in areas where chloroquine-resistant malaria has been reported	228 mg of base (250 mg of salt) orally, once/week ^a	<15 kg: 4.6 mg of base/kg (5 mg of salt/kg) 15–19 kg: ¼ tablet/week 20–30 kg: ½ tablet/week 31–45 kg: ¾ tablet/week >45 kg: 1 tablet/week
Doxycycline ^b	Used as alternative to mefloquine or atovaquone-proguanil	100 mg orally, once/day	>8 years of age: 2 mg/kg per day orally; maximum dose, 100 mg/d
Atovaquone-proguanil (Malarone) ^c	Used as alternative to mefloquine or doxycycline	250/100 mg orally once/day	11–20 kg: 62.5 mg/25 mg 21–30 kg: 125 mg/50 mg 31–40 kg: 187.5 mg/75 mg >40 kg: 250 mg/100 mg
Chloroquine	Used in areas where chloroquine-resistant malaria has <i>not</i> been reported	300 mg of base (500 mg of salt) orally, once/week	5 mg of base/kg (8.3 mg of salt/kg) orally, once/week; maximum dose, 300 mg of base
Proguanil (not available in U.S.)	Used simultaneously with chloroquine as alternative to mefloquine or doxycycline	200 mg orally, once/day, in combination with weekly chloroquine	<2 years: 50 mg/d 2–6 years: 100 mg/d 7–10 years: 150 mg/d >10 years: 200 mg/d
Primaquine ^d	Used for travelers only after testing for G6PD deficiency; postexposure prevention for relapsing malaria or prophylaxis	Postexposure: 15 mg of base (26.3 mg of salt) orally, once/day for 14 days Prophylaxis: 30 mg of base daily	0.3 mg of base/kg (0.5 mg of salt/kg) orally, once/day for 14 days
Self-treatment			
Atovaquone-proguanil (Malarone) ^d	In areas with chloroquine-resistant malaria, should be carried during travel to very remote areas by persons taking mefloquine or doxycycline	4 tablets (1000 mg of atovaquone and 400 mg of proguanil) orally, as a single daily dose for 3 consecutive days	11–20 kg: 1 adult tablet 21–30 kg: 2 adult tablets 31–40 kg: 3 adult tablets >40 kg: 4 adult tablets
Sulfadoxine/pyrimethamine ^e	Used as alternative to atovaquone-proguanil for self-treatment	3 tablets (75 mg of pyrimethamine and 1500 mg of sulfadoxine) orally, as a single dose	5–10 kg: ½ tablet 11–20 kg: 1 tablet 21–30 kg: 1½ tablets 31–45 kg: 2 tablets >45 kg: 3 tablets

TABEL PERBEDAAN-PERBEDAAN TIAP JENIS PLASMODIUM

Letak Perbedaan	P. Falciparum	P. Vivax	P. Ovale	P. Malariae
Distribusi geografik	Daerah tropik terutama: Afrika dan Asia Tenggara; di Indonesia tersebar di seluruh kepulauan	Subtropik, dingin (Rusia), tropik Afrika, tersebar di seluruh kepulauan Indonesia	Tropik Afrika bagian Barat; Pasifik Barat; di Indonesia: P.Owi Irian Jaya; P. Timor.	Tropik, subtropik
Masa inkubasi	9-14 hari	12-17 hari	16-18 hari	18-40 hari
Masa tunas intrinsik	12 hari	13-17 hari	13-17 hari	28-30 hari
Daur pra-eritrosit	5,5 hari	8 hari	9 hari	10-15 hari
Jumlah merozoit hati	40.000	10.000	15.000	15.000
Ukuran skizon hati	60 mikron	45 mikron	70 mikron	55 mikron
Daur eritrosit	48 jam	48 jam	50 jam	72 jam
Tipe demam	Tersiana	Tersiana	Tersiana	Quartana
Hipnozoit	-	+	+	-
Relaps/rekurens	-	+	+	-
Pigmen	Hitam	Kuning tengguli	Tengguli tua	Tengguli hitam
Eritrosit yg dihindangi	Muda, tua, dan normosit	Retikulosit dan normosit	Retikulosit dan normosit muda	Tua
Pembesaran eritrosit	-	++	+	-
Titik-titik eritrosit	Maurer	Schuffner	Schuffner (James)	Ziemann
Jumlah merozoit eritrosit	8-24	12-18	8-10	8

Trofozoit	 <p>Bentuk cincin besarnya 1/6 eritrosit</p>	 <p>Bentuk cincin besarnya 1/3 eritrosit</p>	 <p>Bentuk bulat/lonjong besarnya 1/3 eritrosit, dengan granul yg terbentuk sgt dini</p>	 <p>Bentuk melintang seperti pita, besarnya setengah eritrosit</p>
Skizon	 <p>Tdpt 8-24 merozoit yg mengisi 2/3 eritrosit</p>	 <p>12-18 merozoit mengisi seluruh eritrosit di tengah dan di pinggir</p>	 <p>8-10 merozoit terletak teratur di tepi mengelilingi granul pegmen ditengahnya</p>	 <p>8 merozoit yg tersusun teratur seperti “bunga daisy” atau “roset”</p>
Gametosit	 <p>Bentuk khas seperti bulan sabit/pisang</p>	 <p>Bentuk bulat/lonjong mengisi hampir seluruh eritrosit</p>	 <p>Bentuk bulat, inti kecil, dan kompak</p>	 <p>Bentuk bulat, tdpt pigmen yg tersebar merata di seluruh sitoplasma</p>
Prognosis	<p>Buruk, menyebabkan komplikasi yang berat: malaria cerebral, gagal ginjal, edema paru.</p>	<p>Biasanya baik, tidak menyebabkan kematian</p>	<p>Penyakitnya ringan dan dapat sembuh sendiri tanpa pengobatan</p>	<p>Tanpa pengobatan, berlangsung sgt lama dan relaps pernah 30- 50thn</p>

DAFTAR PUSTAKA

1. Ramdja M. Mekanisme Resistensi Plasmodium Falsiparum Terhadap Klorokuin. *MEDIKA*. No.XI, Tahun ke XXIII. Jakarta, 1997;Hal.873.
2. Kartono M. Nyamuk Anopheles:Vektor penyakit Malaria. *MEDIKA*. No.XX, Tahun XXIX. Jakarta, 2003;Hal.615.
3. Departemen Kesehatan RI, Pedoman Penatalaksanaan Kasus Malaria Di Indonesia, Jakarta, 2006;Hal:1-12,15-23,67-68.
4. Husada, Srisasi Ganda. Parasitologi Kedokteran Edisi Ketiga. FKUI. 2006. Hal. 171-209
5. Nugroho A & Tumewu WM. Siklus Hidup Plasmodium Malaria. Dalam: Harijanto PN (editor). *Malaria, Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis Dan Penanganan*. Jakarta:EGC, 2000;hal.38-52.
6. Harijanto PN. *Malaria*. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid III, edisi IV. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta; 2006: hal.1754-1760.
7. Gunawan S. *Epidemiologi Malaria*. Dalam: Harijanto PN (editor). *Malaria, Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis Dan Penanganan*. Jakarta:EGC, 2000;hal.1-15.
8. Pedoman Penatalaksanaan Kasus Malaria. Keputusan Menteri Kesehatan. No:041/MENKES/SK/I2007. 2007
9. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Malaria : Epidemiologi I*. Direktorat Jenderal PPM & PLP, 1991.
10. Taylor TE, Strickland GT. *Malaria*. In: Strickland GT (ed). *Hunters. Tropical Medicine and Emerging Infectious Disease*, 8th ed. WB
11. Rampengan TH. *Malaria Pada Anak*. Dalam: Harijanto PN (editor). *Malaria, Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis Dan Penanganan*. Jakarta:EGC, 2000;hal.249-260.
12. Harijanto PN, Langi J, Richie TL. *Patogenesis Malaria Berat*. Dalam: Harijanto PN (editor). *Malaria, Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis Dan Penanganan*. Jakarta:EGC, 2000;hal.118-126.
13. Pribadi W. *Parasit Malaria*. Dalam: Gandahusada S, Ilahude HD, Pribadi W 9editor). *Parasitologi Kedokteran*. Edisi ke-3. Jakarta, Fakultas Kedokteran UI, 2000, Hal.171-97.
14. Tjitra E. Hubungan beratnya penyakit malaria falsiparum dengan kepadatan parasit pada penderita dewasa. *Cermin Dunia Kedokt* 1989; 55: 19-23.
15. Hadisaputro S, Ardana K, Djamil A. Pola klinik dan pengelolaan malaria berat di RSUD RA Kartini, Jepara, Jawa Tengah. *Kumpulan Makalah Simposium Malaria*, FKUI, Jakarta, 1991.
16. Arbani PR. Situasi malaria di Indonesia. *Simposium QBC*. FKUI, Jakarta, 28 Nopember, 1991.
17. Tjitra E, Marwoto H, Sulaksono S dkk. Penelitian obat antimalaria. *Buletin Penelitian Kesehatan* 1992; 19 (4): 15-23.
18. Tjitra E. *Malaria pada kehamilan*. *Cermin Dunia Kedokt* 1991; 68: 48-52.

19. Harijanto PN. Gejala Klinik Malaria. Dalam: Harijanto PN (editor). Malaria, Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis Dan Penanganan. Jakarta:EGC, 2000;Hal.151-55.
20. Mansyor A dkk.Malaria. Dalam: Kapita SelektaKedokteran, Edisi ke-3, Jilid I, Jakarta, Fakultas Kedokteran UI, 2001, Hal.409-416.
21. Alwi Datau E, Karema KAMC, Pangalila PEA dkk. Perbandingan pengobatan malaria dengan sulfadoksin-pyrimethamine dan chloroquine dan beberapa aspek klinik malaria di Rumah sakit Umum Manado. KOPAPDI III, Bandung, 1975.
22. Amirudin AR. Malaria di Puskesmas Dili Timor Timur. Simposium Penyakit Infeksi, Ujung Pandang, 1979.
23. Tjitra E, Suwarni, Harun S dkk. Malaria di Kepulauan Seribu. Cermin Dunia Kedokteran 1991; 70: 31–34.
24. David P, Handunnetti SM, Leech JH dkk. Rosetting : a new cytho adherence property of malaria-infected erythrocytes. Am J Trop Med Hyg 1988; 38 (2): 289–297.
25. Udomsangpetch R, Wahlin B, Carlson J dkk. Plasmodium falciparum infected erythrocytes from spontaneous erythrocyte rosettes. J Experiment Med 1989; 169: 1835-1840
26. Rockett KA, Awbum MA, Aggarwal BB dkk. In vivo indication of nitrite and nitrate by Tumor Necrosis Factor, Lymphotoxin, and Interleukin-1 : Possible roles in malaria. Infection and Immunity 1992; 60 (9): 3725-3730.
27. Clark IA, Rockett KA, Cowden WB. Possible central role of nitric oxide in conditions clinically similar to cerebral malaria. Lancet 1992; 340: 894–896
28. Pedoman Penatalaksanaan Kasus Malaria. Keputusan Menteri Kesehatan. No:041/MENKES/SK/I2007. 2007

