

VARIATION IN CLINICAL MANIFESTATION IN MALARIA : Symptomp And Sign Pitfalls In Malaria

Variasi Gejala Klinis Pada Malaria : Penyimpangan Gejala
pada Malaria

Ali Santosa, dr., Sp.PD.

Staf Pengajar Ilmu Penyakit Dalam
Rumah Sakit Daerah dr. Soebandi Jember
Fakultas Kedokteran Universitas Jember

*Dalam acara SEMINAR The Latest Etiology, Diagnosis And Management of
Malaria, Jember, 25 Juni 2015*

PENDAHULUAN

Malaria merupakan salah satu penyakit menular yang sangat dominan di daerah tropis dan sub tropis serta dapat mematikan atau membunuh lebih dari satu juta manusia di seluruh dunia disetiap tahunnya. Penyebaran malaria berbeda-beda dari satu Negara dengan Negara lain dan dari satu kabupaten atau wilayah dengan wilayah lain. Menurut WHO, pada tahun 1990, 80% kasus di Afrika, dan kelompok potensial terjadinya penyebaran malaria indigenous di Sembilan Negara yaitu: India, Brazil, Afganistan, Sri Langka, Thailand, Indonesia, Vietnam, Cambodia dan China. Plasmodium Falciparum adalah spesies paling dominan dengan 120 juta kasus baru pertahun, dan lebih dari satu juta kematian pertahun secara global. Dalam tahun 1989 yang lalu WHO kembali mendeklarasikan penanggulangan malaria menjadi prioritas global.

Di Indonesia malaria mempengaruhi angka kesakitan dan kematian bayi, anak balita, ibu melahirkan dan produktivitas sumber daya manusia. Saat ini ditemui 15 juta penderita malaria dengan angka kematian 30 ribu orang setiap

tahun, sehingga pemerintah memprioritaskan penanggulangan penyakit menular dan penyehatan Lingkungan.

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. Sejak tahun 1973 ditemukan pertama kali 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. Oleh sebab itu, upaya untuk menanggulangi masalah resistensi tersebut (*multiple drugs resistance*), maka pemerintah telah merekomendasikan obat pilihan pengganti klorokuin dan Sulfadoksin-Pirimethamin (SP) terhadap *P. falciparum* dengan terapi kombinasi artemisinin (*artemisinin combination therapy*).

Malaria adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh parasit *Plasmodium* yang dapat ditandai dengan demam, hepatosplenomegali dan anemia. Demam pada malaria berbeda-beda tergantung dari penyebab terjadinya. Saat ini telah diketahui beberapa spesies plasmodium penyebab malaria. Selain perbedaan ini gejala klinis pada malaria dapat menimbulkan kesalahan interpretasi dan menjadikan seringnya kesalahan diagnosis terjadi, baik penyakit malaria yang didiagnosis sebagai penyakit lain maupun penyakit lain yang didiagnosis sebagai malaria. Kejadian seperti ini dapat kita minimalisir dengan memahami pengetahuan mengenai tanda dan gejala klinis pada malaria dengan lebih teliti.

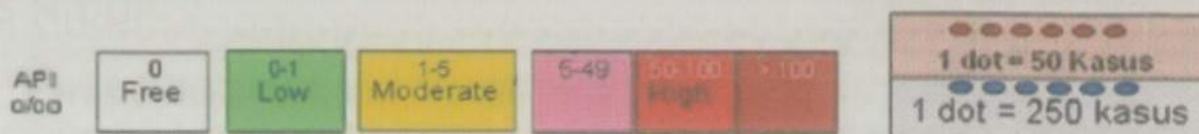
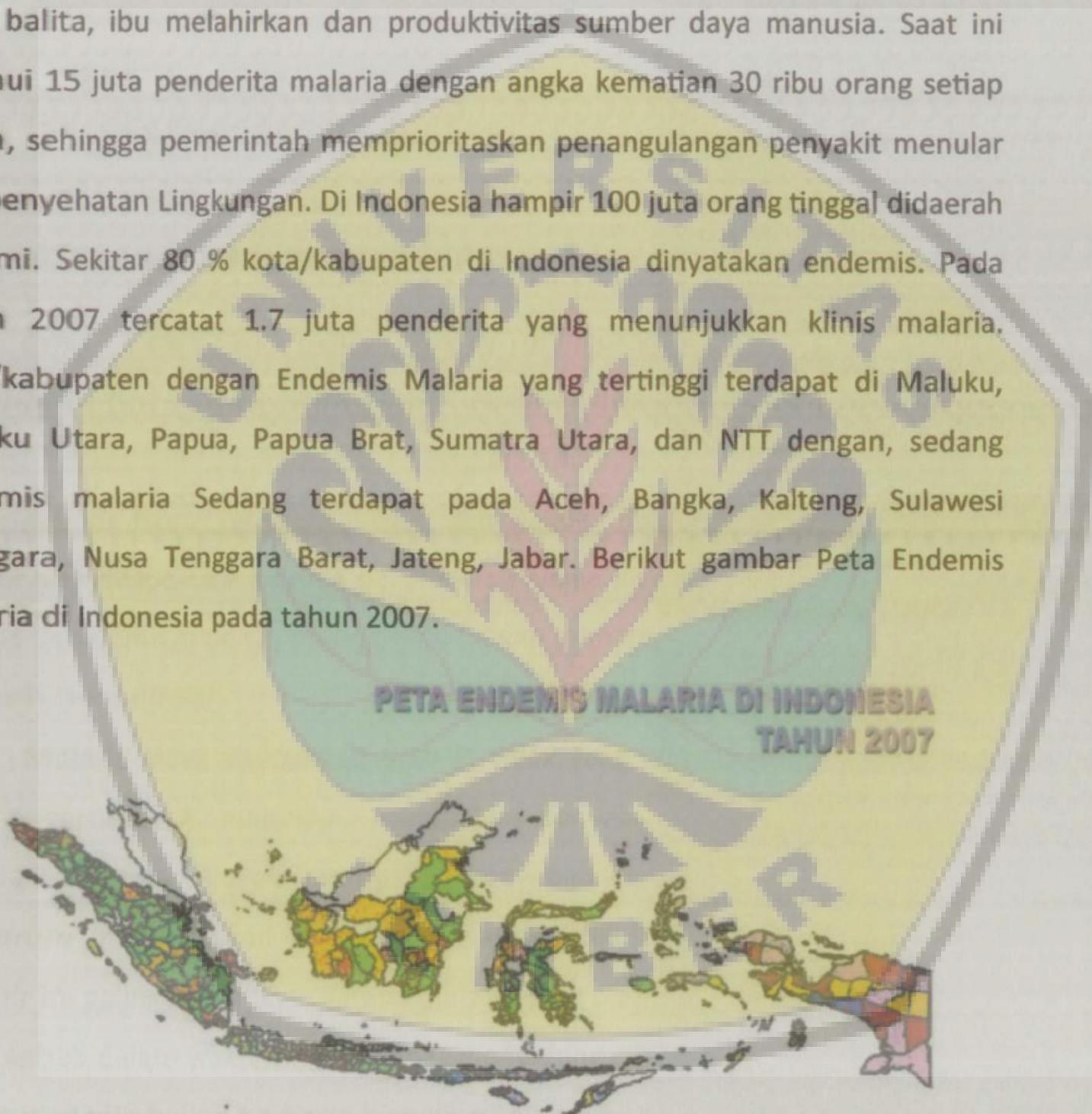
DEFINISI

Malaria adalah suatu penyakit akut maupun kronik, yang disebabkan oleh protozoa genus *Plasmodium* dengan manifestasi klinis berupa demam, anemia dan pembesaran limpa. Sedangkan menurut ahli lain malaria merupakan suatu

penyakit infeksi akut maupun kronik yang disebabkan oleh infeksi *Plasmodium* yang menyerang eritrosit dan ditandai dengan ditemukannya bentuk aseksual dalam darah, dengan gejala demam, menggigil, anemia, dan pembesaran limpa.

EPIDEMIOLOGI

Di Indonesia malaria mempengaruhi angka kesakitan dan kematian bayi, anak balita, ibu melahirkan dan produktivitas sumber daya manusia. Saat ini ditemui 15 juta penderita malaria dengan angka kematian 30 ribu orang setiap tahun, sehingga pemerintah memprioritaskan penanggulangan penyakit menular dan penyehatan Lingkungan. Di Indonesia hampir 100 juta orang tinggal didaerah endemi. Sekitar 80 % kota/kabupaten di Indonesia dinyatakan endemis. Pada tahun 2007 tercatat 1.7 juta penderita yang menunjukkan klinis malaria. Kota/kabupaten dengan Endemis Malaria yang tertinggi terdapat di Maluku, Maluku Utara, Papua, Papua Barat, Sumatra Utara, dan NTT dengan, sedang Endemis malaria Sedang terdapat pada Aceh, Bangka, Kalteng, Sulawesi Tenggara, Nusa Tenggara Barat, Jateng, Jabar. Berikut gambar Peta Endemis Malaria di Indonesia pada tahun 2007.



Gambar 1. Peta Endemis Malaria (Departemen Kesehatan RI, 2010)

ETIOLOGI

Malaria adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh parasit *Plasmodium* yang dapat ditandai dengan demam, hepatosplenomegali dan anemia. *Plasmodium* hidup dan berkembang biak dalam sel darah merah manusia. Penyakit ini secara alami ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina. Spesies *Plasmodium* pada manusia adalah:

- 1) *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*).
- 2) *Plasmodium vivax* (*P. vivax*)
- 3) *Plasmodium ovale* (*P. ovale*)
- 4) *Plasmodium malariae* (*P. malariae*)
- 5) *Plasmodium knowlesi* (*P. knowlesi*)

Jenis *Plasmodium* yang banyak ditemukan di Indonesia adalah *P. falciparum* dan *P. vivax* sedangkan *P. malariae* dapat ditemukan di beberapa provinsi antara lain Lampung, Nusa Tenggara Timur, dan Papua. *P. ovale* pernah ditemukan di Nusa Tenggara Timur dan Papua. Pada tahun 2010 di Pulau Kalimantan dilaporkan adanya *P. knowlesi* yang dapat menginfeksi manusia dimana sebelumnya hanya menginfeksi hewan primata/monyet dan sampai saat ini masih terus diteliti.

Malaria vivax disebabkan oleh *P. vivax* yang juga disebut juga sebagai malaria tertiana. *P. malariae* merupakan penyebab malaria malariae atau malaria kuartana. *P. ovale* merupakan penyebab malaria ovale, sedangkan *P. falciparum* menyebabkan malaria falciparum atau malaria tropika. Spesies terakhir ini paling berbahaya, karena malaria yang ditimbulkannya dapat menjadi berat sebab dalam waktu singkat dapat menyerang eritrosit dalam jumlah besar, sehingga menimbulkan berbagai komplikasi di dalam organ-organ tubuh.

SIKLUS HIDUP

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

1. Siklus Pada Manusia.

Pada waktu nyamuk *Anopheles* infektif menghisap darah manusia, sporozoit yang berada di kelenjar liur nyamuk akan masuk ke dalam peredaran darah selama lebih kurang setengah jam. Setelah itu sporozoit akan masuk ke dalam sel hati dan menjadi tropozoit hati. Kemudian berkembang menjadi skizon hati yang terdiri dari 10,000-30,000 merozoit hati (tergantung spesiesnya). Siklus ini disebut siklus ekso-eritrositer yang berlangsung selama lebih kurang 2 minggu. Pada *P. vivax* dan *P. ovale*, sebagian tropozoit 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).

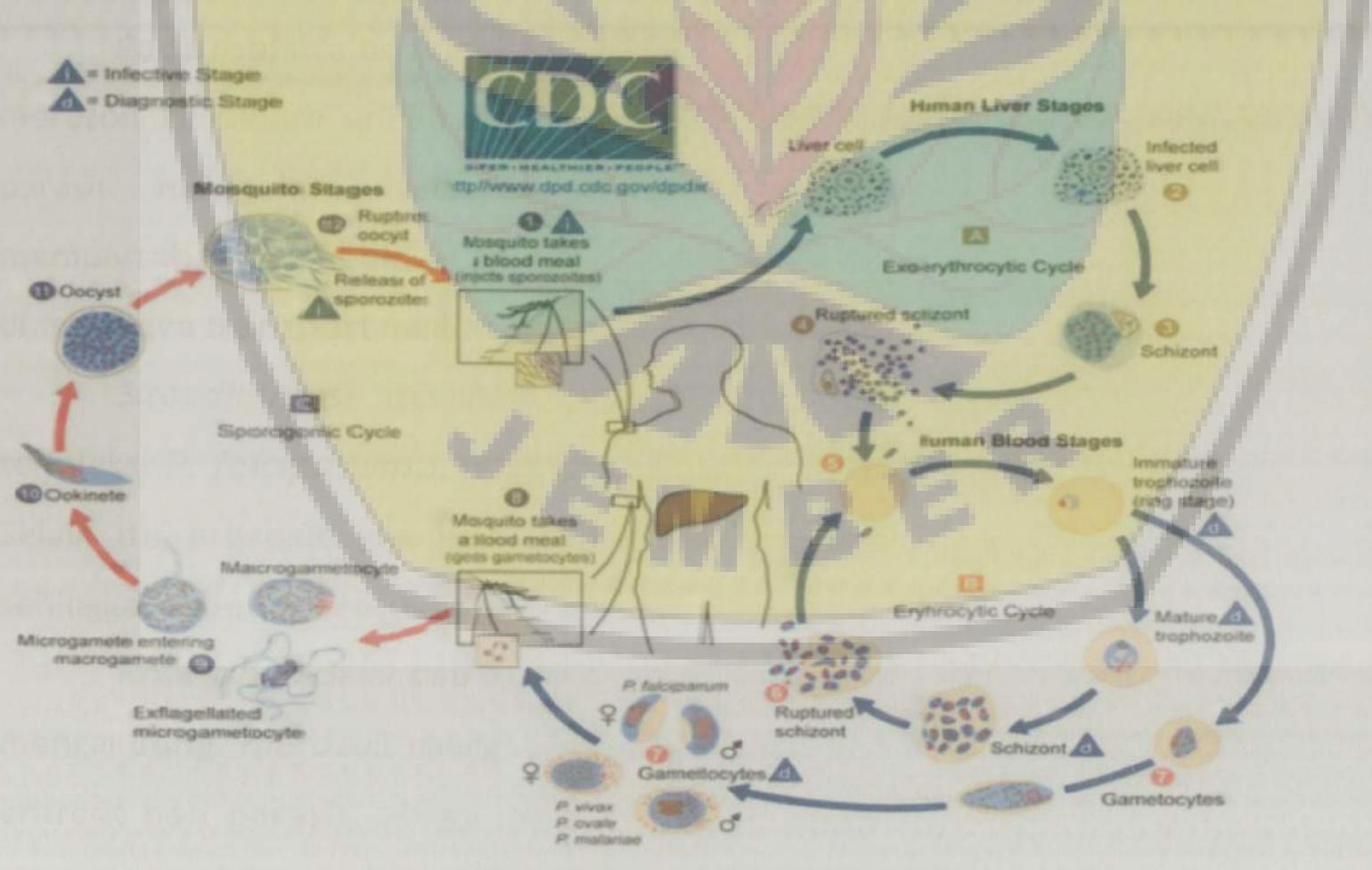
Merozoit yang berasal dari skizon hati yang pecah akan masuk ke peredaran darah dan menginfeksi sel darah merah. Di dalam sel darah merah, parasit tersebut berkembang dari stadium tropozoit sampai skizon (8-30 merozoit, tergantung spesiesnya). Proses perkembangan aseksual ini disebut skizogoni. Selanjutnya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

Pada *P. falciparum* setelah 2-3 siklus skizogoni darah, sebagian merozoit yang menginfeksi sel darah merah dan membentuk stadium seksual (gametosit jantan dan betina). Pada spesies lain siklus ini terjadi secara bersamaan. Hal ini terkait dengan waktu dan jenis pengobatan untuk eradikasi. Siklus *P. knowlesi* pada manusia masih dalam penelitian. *Reservoir* utama *Plasmodium* ini adalah kera ekor panjang (*Macaca sp*). Kera ekor panjang ini banyak ditemukan di hutan-hutan Asia termasuk Indonesia. Pengetahuan mengenai siklus parasit tersebut lebih banyak dipahami pada kera dibanding manusia.

2. 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 zyg. Zygot berkembang menjadi ookinet kemudian menembus dinding lambung nyamuk. Pada dinding luar lambung nyamuk ookinet akan menjadi ookista dan selanjutnya menjadi sporozoit. Sporozoit ini bersifat infeksiif dan siap ditularkan ke manusia.

Masa inkubasi ialah rentang waktu sejak sporozoit masuk ke tubuh manusia sampai timbulnya gejala klinis yang ditandai dengan demam. Masa inkubasi bervariasi tergantung spesies plasmodium. Masa prepaten adalah rentang waktu sejak sporozoit masuk ke tubuh manusia sampai parasit dapat dideteksi dalam sel darah merah dengan pemeriksaan mikroskopik. Masa Inkubasi (rata-rata) dari berbagai jenis malaria: *P. falciparum* 9 – 14 hari (12); *P. vivax* 12 – 17 hari (15); *P. ovale* 16 – 18 hari (17); *P. malariae* 18 – 40 hari (28); *P. knowlesi* 10 – 12 hari (11)



Gambar 2. Siklus Hidup Malaria (CDC, 2010)

PATOGENESIS

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

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 hyperplasia dari retikulosit disertai peningkatan makrofag.

Pada malaria berat mekanisme patogenesisnya berkaitan dengan invasi merozoit ke dalam eritrosit sehingga menyebabkan eritrosit yang mengandung parasit mengalami perubahan struktur dan biomolekular sel untuk mempertahankan kehidupan parasit. Perubahan tersebut meliputi mekanisme, diantaranya transport membran sel, *sitoadherensi*, *sekuestrasi* dan *rosetting*.

Sitoadherensi merupakan peristiwa perlekatan eritrosit yang telah terinfeksi *P. falciparum* pada reseptor di bagian endotelium venule dan kapiler. Selain itu eritrosit juga dapat melekat pada eritrosit yang tidak terinfeksi sehingga terbentuk roset.

Rosetting adalah suatu fenomena perlekatan antara sebuah eritrosit yang mengandung *merozoit* matang yang diselubungi oleh sekitar 10 atau lebih eritrosit non parasit, sehingga berbentuk seperti bunga. Salah satu faktor yang mempengaruhi terjadinya *rosetting* adalah golongan darah dimana terdapatnya

antigen golongan darah A dan B yang bertindak sebagai reseptor pada permukaan eritrosit yang tidak terinfeksi.

1. Demam

Akibat ruptur eritrosit → merozoit dilepas ke sirkulasi

Pelepasan merozoit pada tempat dimana sirkulasi melambat mempermudah infasi sel darah yang berdekatan, sehingga parasitemia falsifarum mungkin lebih besar daripada parasitemia spesies lain, dimana robekan skizon terjadi pada sirkulasi yang aktif. Sedangkan plasmodium falsifarum menginvasi semua eritrosit tanpa memandang umur, plasmodium vivax menyerang terutama retikulosit, dan plasmodium malariae menginvasi sel darah merah matang, sifat-sifat ini yang cenderung membatasi parasitemia dari dua bentuk terakhir diatas sampai kurang dari 20.000 sel darah merah /mm³. Infeksi falsifarum pada anak non imun dapat mencapai kepadatan hingga 500.000 parasit/mm³.⁵

2. Anemia

Akibat hemolisis, sekuestrasi eritrosit di limpa dan organ lain, dan depresi sumsum tulang

Hemolisis sering menyebabkan kenaikan dalam billrubin serum, dan pada malaria falsifarum ia dapat cukup kuat untuk mengakibatkan hemoglobinuria (blackwater fever). Perubahan autoantigen yang dihasilkan dalam sel darah merah oleh parasit mungkin turut menyebabkan hemolisis, perubahan-perubahan ini dan peningkatan fragilitas osmotik terjadi pada semua eritrosit, apakah terinfeksi apa tidak. Hemolisis dapat juga diinduksi oleh kuinin atau primakuin pada orang-orang dengan defisiensi glukosa-6-fosfat dehidrogenase herediter.

Pigmen yang keluar kedalam sirkulasi pada penghancuran sel darah merah berakumulasi dalam sel retikuloendotelial limfa, dimana folikelnya menjadi hiperplastik dan kadang-kadang nekrotik, dalam sel kupffer hati dan

dalam sumsum tulang, otak, dan organ lain. Pengendapan pigmen dan hemosiderin yang cukup mengakibatkan warna abu-abu kebiruan pada organ.

3. Kejadian immunopatologi

Aktivasi poliklonal → hipergamaglobulinemia, pembentukan kompleks imun, depresi imun, pelepasan sitokin seperti TNF

Bentuk imunitas terhadap malaria dapat dibedakan atas :

a) Imunitas alamiah non imunologis

Berupa kelainan-kelainan genetic polimorfisme yang dikaitkan dengan resistensi terhadap malaria, misalnya: Hb S, Hb C, Hb E, thallasemin alafa-beta, defisiensi glukosa 6-fosfat dehidrogenase, golongan darah duffy negative kebal terhadap infeksi plasmodium vivax, individu dengan HLA-Bw 53 lebih rentan terhadap malaria dan melindungi terhadap malaria berat.

b) Imunitas didapat non spesifik

Sporozoit yang masuk kedalam darah segera dihadapi oleh respon imun non spesifik yang terutama dilakukan oleh makrofag dan monosit, yang menghasilkan sitokin-sitokin seperti TNF, IL1, IL2, IL4, IL6, IL8, dan IL10, secara langsung menghambat pertumbuhan parasit (sitostatik), membunuh parasit (sitotoksik).

c) Imunitas didapat spesifik.

Merupakan tanggapan system imun terhadap infeksi malaria mempunyai sifat spesies spesifik, strain spesifik, dan stage spesifik.

4. Anoxia jaringan

Parasit *P. falciparum* matur: timbul knob pada permukaan sel darah merah berparasit yang memfasilitasi cytoadherence *P. falciparum*-parasitized red cells ke sel-sel endotel vaskular otak, ginjal, organ yang terkena lainnya → obstruksi aliran darah & kerusakan kapiler → leakage protein dan cairan vaskular, edema, serta anoxia jaringan otak, jantung, paru, usus, ginjal.

➤ *P. vivax* dan *P. ovale* : menyerang eritrosit imatur

- *P. malariae*: menyerang eritrosit matur
- *P. falciparum*: menyerang eritrosit matur & imatur → parasitemia lebih berat
- Kerentanan bervariasi secara genetik, beberapa fenotip sel darah merah:
 - Hemoglobin S
 - Hemoglobin F
 - Thalassemia

Resisten (parsial) terhadap infeksi *P. falciparum*.

MANIFESTASI KLINIS

Menurut berat-ringannya gejala malaria dapat dibagi menjadi 2 jenis:

A. Gejala malaria ringan (malaria tanpa komplikasi)

Meskipun disebut malaria ringan, sebenarnya gejala yang dirasakan penderitanya cukup menyiksa (alias cukup berat). Gejala malaria yang utama yaitu: demam, dan menggigil, juga dapat disertai sakit kepala, mual, muntah, diare, nyeri otot atau pegal-pegal. Gejala-gejala yang timbul dapat bervariasi tergantung daya tahan tubuh penderita dan gejala spesifik dari mana parasit berasal.

Malaria sebagai penyebab infeksi yang disebabkan oleh *Plasmodium* mempunyai gejala utama yaitu demam. Demam yang terjadi diduga berhubungan dengan proses skizogoni (pecahnya merozoit atau skizon), pengaruh GPI (*glycosyl phosphatidylinositol*) atau terbentuknya sitokin atau toksin lainnya. Pada beberapa penderita, demam tidak terjadi (misalnya pada daerah hiperendemik) banyak orang dengan parasitemia tanpa gejala. Gambaran karakteristik dari malaria ialah demam periodic, anemia dan splenomegali.

Manifestasi umum malaria adalah sebagai berikut:

1. Masa inkubasi

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

Selain itu juga cara infeksi yang mungkin disebabkan gigitan nyamuk atau secara induksi (misalnya transfuse darah yang mengandung stadium aseksual).

2. Keluhan-keluhan prodromal

Keluhan-keluhan prodromal dapat terjadi sebelum terjadinya demam, berupa: malaise, lesu, sakit kepala, sakit tulang belakang, nyeri pada tulang dan 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.

3. Gejala-gejala umum

Gejala-gejala klasik umum yaitu terjadinya trias malaria (*malaria proxym*) secara berurutan yang disebut trias malaria, yaitu :

1. Stadium dingin (cold stage)

Stadium ini berlangsung + 15 menit sampai dengan 1 jam. Dimulai dengan menggigil dan perasaan sangat dingin, gigi gemeretak, nadi cepat tetapi lemah, bibir dan jari-jari pucat kebiru-biruan (sianotik), kulit kering dan terkadang disertai muntah.

2. Stadium demam (hot stage)

Stadium ini berlangsung + 2 – 4 jam. Penderita merasa kepanasan. Muka merah, kulit kering, sakit kepala dan sering kali muntah. Nadi menjadi kuat kembali, merasa sangat haus dan suhu tubuh dapat meningkat hingga 41°C atau lebih. Pada anak-anak, suhu tubuh yang sangat tinggi dapat menimbulkan kejang-kejang.

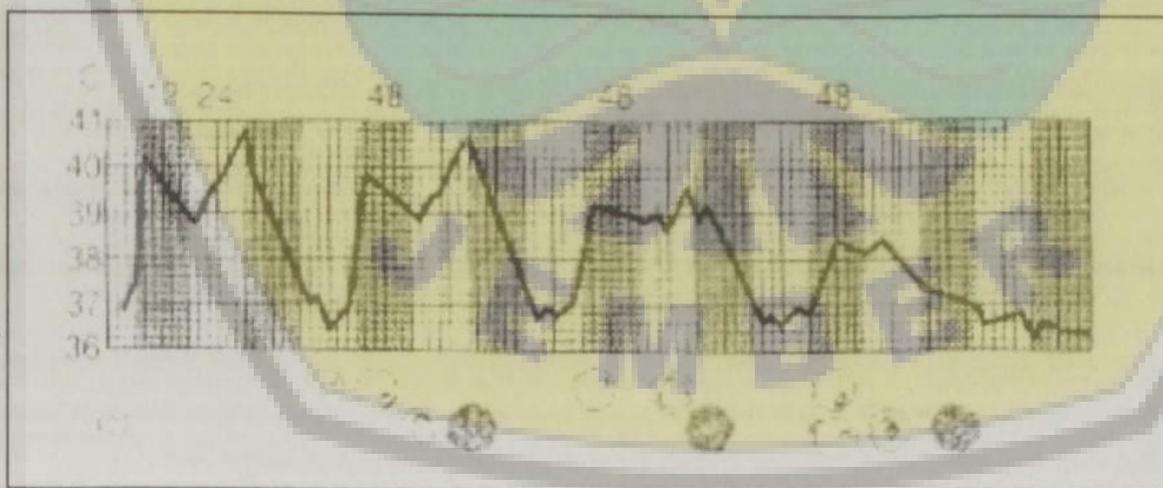
3. Stadium berkeringat (sweating stage)

Stadium ini berlangsung + 2 – 4 jam. Penderita berkeringat sangat banyak. Suhu tubuh kembali turun, kadang-kadang sampai di bawah normal. Setelah itu biasanya penderita beristirahat hingga tertidur. Setelah bangun tidur penderita merasa lemah tetapi tidak ada gejala lain sehingga dapat kembali melakukan kegiatan sehari-hari.

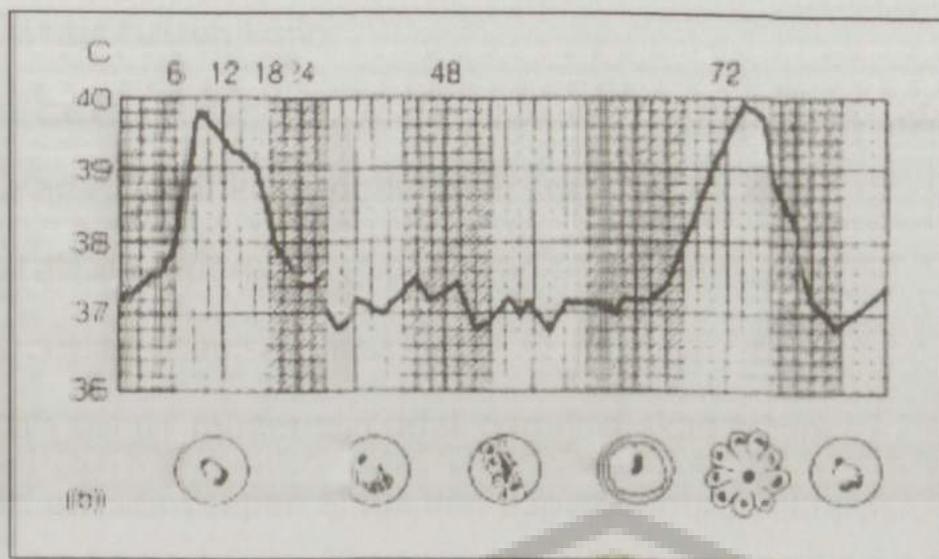
Gejala klasik (trias malaria) berlangsung selama 6 – 10 jam, biasanya dialami oleh penderita yang berasal dari daerah non endemis malaria, penderita yang belum mempunyai kekebalan (immunitas) terhadap malaria atau penderita yang baru pertama kali menderita malaria.

Di daerah endemik malaria dimana penderita telah mempunyai kekebalan (imunitas) terhadap malaria, gejala klasik timbul tidak berurutan, bahkan tidak selalu ada, dan seringkali bervariasi tergantung spesies parasit dan imunitas penderita. Di daerah yang mempunyai tingkat penularan sangat tinggi (hiperendemik) seringkali penderita tidak mengalami demam, tetapi dapat muncul gejala lain, misalnya: diare dan pegal-pegal. Hal ini disebut sebagai gejala malaria yang bersifat lokal spesifik.

Gejala klasik (trias malaria) lebih sering dialami penderita malaria vivax, sedangkan pada malaria falciparum, gejala menggigil dapat berlangsung berat atau malah tidak ada. Diantara 2 periode demam terdapat periode tidak demam yang berlangsung selama 12 jam pada malaria falciparum, 36 jam pada malaria vivax dan ovale, dan 60 jam pada malaria malariae. Perbedaan kurva suhu tubuh penderita malaria falciparum, malaria vivax, dan malaria malariae dapat dilihat pada grafik di bawah ini.



Grafik 1. Kurva temperatur pada penderita malaria falciparum.



Grafik 2. Kurva temperatur pada penderita malaria vivax.



Grafik 3. Kurva temperatur pada penderita malaria malariae.

B. Gejala malaria berat (malaria dengan komplikasi)

Penderita dikatakan penderita malaria berat bila di dalam darahnya ditemukan parasit malaria melalui pemeriksaan laboratorium Sediaan Darah Tepi atau Rapid Diagnostic Test (RDT) dan disertai memiliki satu atau beberapa gejala/komplikasi berikut ini:

- 1) Gangguan kesadaran alam berbagai derajat (mulai dari koma sampai penurunan kesadaran lbh ringan dengan manifestasi seperti: mengigau, bicara salah, tidur terus dan saja, tingkah laku berubah) ⁴
- 2) Keadaan umum yang sangat lemah (tidak bisa duduk/berdiri)
- 3) Kejang-kejang
- 4) Panas sangat tinggi

- 5) Mata atau tubuh kuning
- 6) Tanda-tanda dehidrasi (mata cekung, turgor dan elastisitas kulit berkurang, bibir kering, produksi air seni berkurang)
- 7) Perdarahan hidung, gusi atau saluran pencernaan
- 8) Nafas cepat atau sesak nafas
- 9) Muntah terus menerus dan tidak dapat makan minum
- 10) Warna air seni seperti teh tua dan dapat sampai kehitaman
- 11) Jumlah air seni kurang sampai tidak ada air seni
- 12) Telapak tangan sangat pucat (anemia dengan kadar Hb kurang dari 5 g%)

DIAGNOSIS

1. Anamnesis

- Keluhan utama : demam, menggigil, dapat disertai sakit kepala, mual, muntah, diare dan nyeri otot atau pegal-pegal.
- Riwayat berkunjung dan bermalam 1-4 minggu yang lalu ke daerah endemik malaria.
- Riwayat tinggal di daerah endemik malaria.
- Riwayat sakit malaria.
- Riwayat minum obat malaria satu bulan terakhir.
- Gejala klinis pada anak dapat tidak jelas.
- Riwayat mendapat transfusi darah.

Selain hal-hal tersebut di atas, pada tersangka penderita malaria berat, dapat ditemukan keadaan di bawah ini:

- Gangguan kesadaran dalam berbagai derajat.
- Keadaan umum yang lemah.
- Kejang-kejang.
- Panas sangat tinggi.
- Mata dan tubuh kuning.
- Perdarahan hidung, gusi, atau saluran cerna.

- Nafas cepat (sesak napas).
- Muntah terus menerus dan tidak dapat makan minum.
- Warna air seni seperti the pekat dan dapat sampai kehitaman.
- Jumlah air seni kurang bahkan sampai tidak ada.
- Telapak tangan sangat pucat.

2. Pemeriksaan fisik

a. Malaria Ringan

- Demam (pengukuran dengan termometer $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$)
- Konjungtiva atau telapak tangan pucat
- Pembesaran limpa (splenomegali)
- Pembesaran hati (epatomegali).²

b. Malaria Berat

- Mortalitas:
 - Hampir 100% tanpa pengobatan,
 - Tata laksana adkuat: 20%
- Definisi: Infeksi *F. falciparum* disertai dengan salah satu atau lebih kelainan berikut
 - Malaria serena
 - Gangguan status mental
 - Kejang multiple
 - Koma
 - Hipoglikemia: gula darah $< 50 \text{ mg/dL}$
 - Distress pernafasan
 - Temperatur $> 4^{\circ}\text{C}$, tidak responsif dengan asetaminofen
 - Hipotensi
 - Oliguria atau anuria
 - Anemia: hematokrit $< 20\%$ atau menurun dengan cepat
 - Kreatinin $> 15 \text{ mg/dL}$

- Parasitemia > 5%
- Bentuk Lanjut (tropozoit lanjut atau schizont) *P. falciparum* pada apusan darah tepi
- Hemoglobinuria
- Perdarahan spontan
- Kuning

3. Pemeriksaan laboratorium

a. Pemeriksaan dengan mikroskop

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

- Ada tidaknya parasit malaria (positif atau negatif).
- Spesies dan stadium plasmodium
- Kepadatan parasite
 - - Semi kuantitatif:
 - (-) : tidak ditemukan parasit dalam 100 LPB
 - (+) : ditemukan 1-10 parasit dalam 100 LPB
 - (++) : ditemukan 11-100 parasit dalam 100 LPB
 - (+++) : ditemukan 1-10 parasit dalam 1 LPB
 - (++++): ditemukan >10 parasit dalam 1 LPB
 - - Kuantitatif
 - Jumlah parasit dihitung permikroliter darah pada sediaan darah tebal atau sediaan darah tipis.

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

- 1) Bila pemeriksaan sediaan darah pertama negatif, perlu diperiksa ulang setiap 6 jam sampai 3 hari berturut-turut.

2) Bila hasil pemeriksaan sediaan darah tebal selama 3 hari berturut-turut tidak ditemukan parasit maka diagnosis malaria disngkirkan.

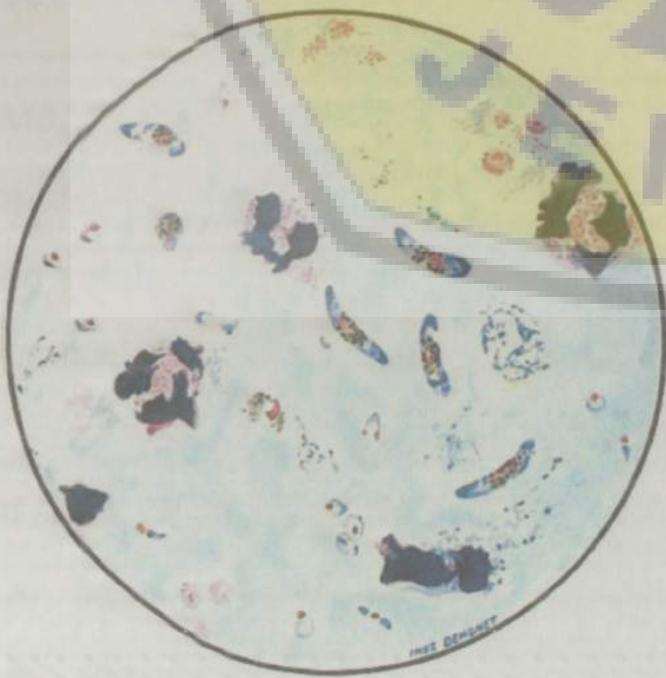
b. Pemeriksaan dengan tes diagnostik cepat (Rapid Diagnostic Test)

Mekanisme kerja tes ini berdasarkan deteksi antigen parasit malaria, dengan menggunakan metoda imunokromatografi, dalam bentuk dipstick 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.

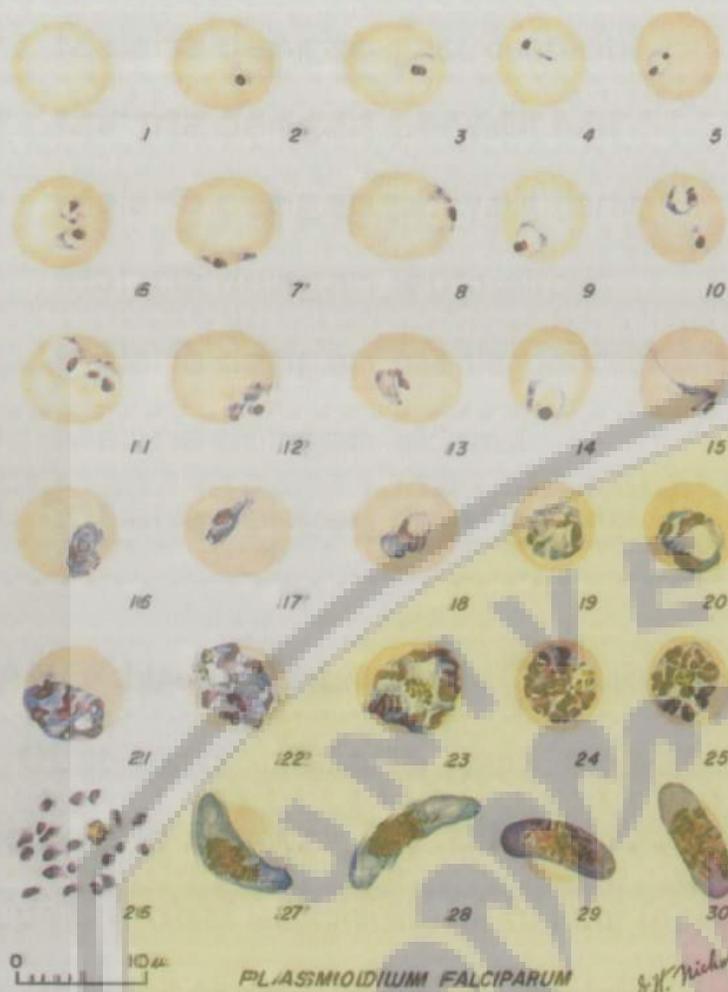
Hal yang penting lainnya adalah penyimpanan RDT ini sebaiknya dalam lemari es tetapi tidak dalam freezer pendingin.

c. Pemeriksaan penunjang untuk malaria berat:

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



Gambar. Apus darah tebal



Gambar. Stadium darah parasitus darah tipis

Gbr. : sel darah merah normal

Gbr. 2-18: Trophozoit

(Gbr. 1-10 merupakan

trophozit stadium cincin);

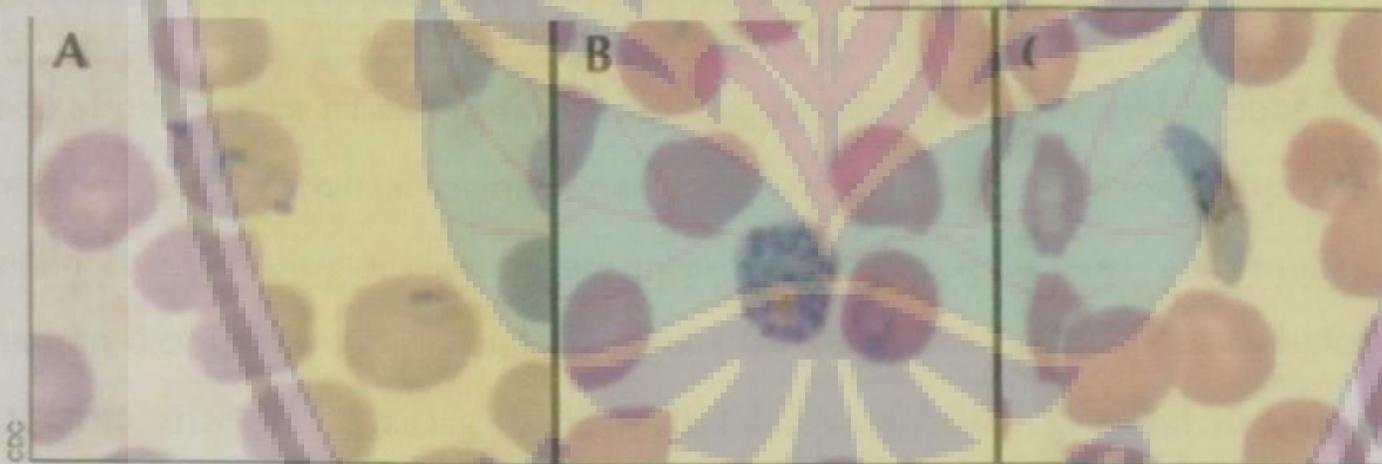
Gbr. 1-5: Skizon (Gbr. 26

skizon rotur); Gbr. 27,28:

makroretosid matur (♀);

Gbr. 2, 0: mikrogametosid

matur ♂



GAMBAR. Stadium-stadium dalam siklus hidup *P. falciparum*. A: Bentuk cincin (trophozoid awal). B: Schizont matur, jarang terlihat di sediaan apus darah perifer karena sekuestrasi mikrovasikular. C: Gametosid, bentuk pag. Sumber: Division of Parasitic Diseases, US Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta.

MALARIA DENGAN DIAGNOSIS TUKARNYA

- Malaria dengan hipergamaglobulinemia
- Malaria dengan sindroma nefrotik

- Malaria dengan Burkitt's lymphoma
- Malaria dengan typhoid fever
- Malaria dengan gastroenteritis
- Malaria dengan penyakit hati
- Malaria dengan penyakit darah
- Malaria dengan leptospirosis
- Malaria dengan meningoencephalitis
- Malaria dengan eklamsi
- Malaria dengan gagal jantung

PENANGANAN MALARIA

Obat anti malaria yang tersedia di Indonesia antara lain klorokuin, sulfadoksin-pirimetamin, kina, primakuin, serta derivat artemisin. Klorokuin merupakan obat antimalaria standar untuk profilaksis, pengobatan malaria klinis dan pengobatan radikal malaria tanpa komplikasi dalam program pemberantasan malaria, sulfadoksin-pirimetamin digunakan untuk pengobatan radikal penderita malaria falciparum tanpa komplikasi. Kina merupakan obat anti malaria pilihan untuk pengobatan radikal malaria falciparum tanpa komplikasi. Selain itu kina juga digunakan untuk pengobatan malaria berat atau malaria dengan komplikasi. Primakuin digunakan sebagai obat antimalaria pelengkap pada malaria klinis, pengobatan radikal dan pengobatan malaria berat. Artemisin digunakan untuk pengobatan malaria tanpa atau dengan komplikasi yang resisten *multidrug*.

Beberapa obat antibiotika dapat bersifat sebagai antimalaria. Khusus di Rumah Sakit, obat tersebut dapat digunakan dengan kombinasi obat antimalaria lain, untuk mengobati penderita resisten *multidrug*. Obat antibiotika yang sudah diujicoba sebagai profilaksis dan pengobatan malaria diantaranya adalah derivat tetrasiklin, kloramfenikol, eritromisin, sulfametoksazol-trimetoprim dan

siprofloksasin. Obat-obat tersebut digunakan bersama obat anti malaria yang bekerja cepat dan menghasilkan efek potensiasi antara lain dengan kina.

a. Pengobatan malaria *falciparum*

Lini pertama: Artesunat+Amodiakuin+Primakuin

dosis artesunat= 4 mg/kgBB (dosis tunggal), amodiakuin= 10 mg/kgBB (dosis tunggal), primakuin= 0,75 mg/kgBB (dosis tunggal).

Apabila pemberian dosis tidak memungkinkan berdasarkan berat badan penderita, pemberian obat dapat diberikan berdasarkan golongan umur. Dosis maksimal penderita dewasa yang dapat diberikan untuk artesunat dan amodiakuin masing-masing 4 tablet, 3 tablet untuk primakuin.

Tabel 2. Pengobatan Lini Pertama Malaria *Falciparum* Menurut Kelompok Umur.

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet perhari menurut kelompok umur					
		0-1 bln	2-11 bln	1-4 th	5-9 th	10-14 th	≥15 th
I	Artesunat	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	2	3	4
	Amodiakuin	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	2	3	4
	Primakuin	-	-	$\frac{3}{4}$	1 $\frac{1}{2}$	2	2-3
II	Artesunat	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	2	3	4
	Amodiakuin	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	2	3	4
III	Artesunat	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	2	3	4
	Amodiakuin	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	2	3	4

Kombinasi ini digunakan sebagai pilihan utama untuk pengobatan malaria *falciparum*. Pemakaian artesunat dan amodiakuin bertujuan untuk membunuh parasit stadium aseksual, sedangkan primakuin bertujuan untuk membunuh gametosit yang berada di dalam darah.

Pengobatan lini kedua malaria *falciparum* diberikan bila pengobatan lini pertama tidak efektif.

Lini kedua: Kina+Doksisiklin/Tetrasiklin+Primakuin

Dosis kina=10 mg/kgBB/kali (3x/hari selama 7 hari), doksisiklin= 4 mg/kgBB/hr (dewasa, 2x/hr selama 7 hari), 2 mg/kgBB/hr (8-14 th, 2x/hr selama 7 hari), tetrasiklin= 4-5 mg/kgBB/kali (4x/hr selama 7 hari).

Apabila pemberian dosis obat tidak memungkinkan berdasarkan berat badan penderita, pemberian obat dapat diberikan berdasarkan golongan umur.

Tabel 3. Pengobatan Lini Kedua Untuk Malaria falciparum

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet perhari menurut kelompok umur				
		0-11 bln	1-4 th	5- 9 th	10-14 th	≥ 15 th
I	Kina	*	3x½	3x1	3x½	3x2-3
	Doksisiklin	-	-	-	2x1**	2x1***
	Primakuin	-	¾	1½	2	2-2
II-VII	Kina	*	3x½	3x1	3x½	3x2-3
	Doksisiklin	-	-	-	2x1**	2x1***

* : dosis diberikan per kgBB

** : 2x50 mg doksisiklin

*** : 2x100 mg doksisiklin

b. Pengobatan malaria vivax dan malaria ovale

Lini pertama: Klorokuin+Primakuin

Kombinasi ini digunakan sebagai pilihan utama untuk pengobatan malaria vivax dan ovale. Pemakaian klorokuin bertujuan membunuh parasit stadium aseksual dan seksual. Pemberian primakuin selain bertujuan untuk membunuh hipnozoit di sel hati, juga dapat membunuh parasit aseksual di eritrosit⁽³⁾.

Dosis total klorokuin= 25 mg/kgBB (1x/hr selama 3 hari), primakuin= 0,25 mg/kgBB/hr (selama 14 hari).

Apabila pemberian dosis obat tidak memungkinkan berdasarkan berat badan penderita obat dapat diberikan berdasarkan golongan umur, sesuai dengan tabel.

Tabel 4. Pengobatan Malaria vivax dan Malaria ovale

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet menurut kelompok umur (dosis tunggal)					
		0-1 bln	2-11 bln	1-4 th	5-9 th	10-14 th	≥15 th
I	Klorokuin	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	2	3	3-4
	Primakuin	-	-	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{3}{4}$	1
II	Klorokuin	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	2	3	3-4
	Primakuin	-	-	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{3}{4}$	1
III	Klorokuin	$\frac{1}{8}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	$1\frac{1}{2}$	2
	Primakuin	-	-	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{3}{4}$	1
IV-XIV	Primakuin	-	-	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{3}{4}$	1

Pengobatan efektif apabila sampai dengan hari ke 28 setelah pemberian obat, ditemukan keadaan sebagai berikut: klinis sembuh (sejak hari keempat) dan tidak ditemukan parasit stadium aseksual sejak hari ketujuh⁽³⁾. Pengobatan tidak efektif apabila dalam 28 hari setelah pemberian obat:⁽³⁾

- Gejala klinis memburuk dan parasit aseksual positif, atau
- Gejala klinis tidak memburuk tetapi parasit aseksual tidak berkurang atau timbul kembali setelah hari ke-14.
- Gejala klinis membaik tetapi parasit aseksual timbul kembali antara hari ke-15 sampai hari ke-28 (kemungkinan resisten, relaps atau infeksi baru).

Pengobatan malaria vivax resisten klorokuin

Lini kedua: Kina+Primakuin

Dosis kina= 10 mg/kgBB/kali (3x/hr selama 7 hari), primakuin= 0,25 mg/kgBB (selama 14 hari).

Dosis obat juga dapat ditaksir dengan menggunakan tabel dosis berdasarkan golongan umur sebagai berikut:

Tabel 5. Pengobatan Malaria vivax Resisten Klorokuin

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet perhari menurut kelompok umur					
		0-1 bln	2-11 bln	1-4 th	5-9 th	10-14 th	≥ 15 th
1-7	Kina	*	*	3x½	3x1	3x2	3x3
1-14	Primakuin	-	-	¼	½	¾	1

* : dosis diberikan per kgBB

Pengobatan malaria vivax yang relaps

Sama dengan regimen sebelumnya hanya dosis primakuin yang ditingkatkan. Dosis klorokuin diberikan 1 kali perhari selama 3 hari, dengan dosis total 25 mg/kgBB dan primakuin diberikan selama 14 hari dengan dosis 0,5 mg/kgBB/hari. Dosis obat juga dapat ditaksir dengan menggunakan tabel dosis berdasarkan golongan umur.

Tabel 6. Pengobatan Malaria vivax yang Relaps

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet menurut kelompok golongan umur					
		0-1 bln	2-11 bln	1-4 th	5-9 th	10-14 th	≥ 15 th
1	Klorokuin	¼	½	1	2	3	3-4
	Primakuin	-	-	½	1	1½	2
2	Klorokuin	¼	½	-	2	3	3-4
	Primakuin	-	-	½	1	1½	2
3	Klorokuin	1/8	¼	½	1	1½	2
	Primakuin	-	-	½	1	1½	2
14-14	Primakuin	-	-	½	1	1½	2

c. Pengobatan malaria *malariae*

Klorokuin 1 kali perhari selama 3 hari, dengan dosis total 25 mg/kgBB. Klorokuin dapat membunuh parasit bentuk aseksual dan seksual *P. malariae*. Pengobatan dapat juga diberikan berdasarkan golongan umur penderita⁽³⁾.

Tabel 7. Pengobatan Malaria Malariae

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet menurut kelompok golongan umur					
		0-1 bln	2-11 bln	1-4 th	5-9 th	10-14 th	≥ 15 th
I	Klorokuin	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	2	3	3-4
II	Klorokuin	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	2	3	3-4
III	Klorokuin	$\frac{1}{8}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	$1\frac{1}{2}$	2

d. Kemoprofilaksis

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 atau tugas dalam jangka waktu yang lama, sebaiknya menggunakan *personal protection* seperti pemakaian kelambu, kawat kassa, dan lain-lain⁽³⁾.

Oleh karena *P. falciparum* merupakan spesies yang virulensinya cukup tinggi maka kemoprofilaksisnya terutama ditujukan pada infeksi spesies ini. Sehubungan dengan laporan tingginya tingkat resistensi *P. falciparum* terhadap klorokuin, maka doksisisiklin menjadi pilihan. Doksisisiklin diberikan setiap hari dengan dosis 2 mg/kgBB selama tidak lebih dari 4-6 minggu. Kemoprofilaksis untuk *P. vivax* dapat diberikan klorokuin dengan dosis 5 mg/kgBB setiap minggu. Obat tersebut diminum 1 minggu sebelum masuk ke daerah endemis sampai 4 minggu setelah kembali.

Tabel 8. Dosis Pengobatan Pencegahan Dengan Klorokuin

Golongan umur (thn)	Jumlah tablet klorokuin (dosis tunggal, 1x/minggu)
<1	$\frac{1}{4}$
1-4	$\frac{1}{2}$
5-9	1
10-14	$1\frac{1}{2}$
>14	2

PENUTUP

Malaria merupakan suatu penyakit yang bersifat akut maupun kronik, yang disebabkan oleh protozoa genus *Plasmodium*, yang ditandai dengan demam, anemia dan pembesaran limpa. Malaria juga melibatkan hospes perantara yaitu nyamuk *anopheles* betina. Daur hidup spesies malaria terdiri dari fase seksual dalam tubuh nyamuk *anopheles* betina dan fase aseksual dalam tubuh manusia. Patogenesis malaria akibat dari interaksi kompleks antara parasit, inang dan lingkungan. Pada malaria berat berkaitan dengan mekanisme transport membrane sel, penurunan deformabilitas, pembentukan knob, *sitoadherensi*, *resetting*, dan lain-lain. Manifestasi klinik dari penyakit malaria ditandai dengan gejala prodromal, trias malaria (menggigil-panas-berkeringat), anemia dan splenomegali. Diagnosis malaria ditegakkan dari anamnesis, pemeriksaan fisik dan laboratorium. *Gold standard* adalah menemukan parasit malaria dalam pemeriksaan sediaan apus darah tepi. Pengobatan untuk malaria falsiparum, lini pertama: artesunat + amodiakuin + primakuin, lini kedua: kina + doskisisiklin / tetrasiklin + primakuin. Pengobatan malaria vivax dan ovale, lini pertama: klorokuin + primakuin, jika resistensi klorokuin: kina + primakuin, jika relaps: naikan dosis primakuin. Pengobatan malaria malariae diberikan klorokuin. Untuk profilaksis dapat digunakan doskisisiklin dan klorokuin.

REFERENSI

Departemen Kesehatan RI. Pedoman Penatalaksanaan Kasus Malaria di Indonesia. Jakarta, 2006; Hal:1-12, 15-23, 67-68.

Harijanto PN. Malaria. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid III, edisi IV. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta, 2006; Hal: 1754-60.

Gunawan S. Epidemiologi Malaria. Dalam: Harijanto PN (editor). Malaria, Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Penanganan. Jakarta: EGC, 2000; Hal: 1-15.

