

BAB I

PENDAHULUAN

Malaria adalah penyakit yang menyerang manusia, yang disebabkan oleh infeksi protozoa genus plasmodium. *World Health Organization* (WHO), memperkirakan terdapat 300-500 juta orang terinfeksi malaria tiap tahunnya, dengan angka kematian berkisar 1,5 juta sampai 2,7 juta pertahun. Penyakit ini menjadi masalah kesehatan dilebih dari 90 negara, dan mengenai hampir 40 % populasi dunia. Lebih dari 90 % kasus malaria terjadi di sub-Sahara Afrika¹

Di Indonesia berdasarkan Survei Kesehatan Rumah Tangga tahun 2001, terdapat 15 juta kasus malaria dengan 38.000 kematian tiap tahunnya. Diperkiraan 35 % penduduk Indonesia tinggal didaerah yang beresiko tertular malaria. Dari 293 kabupaten / kota, 167 diantaranya merupakan daerah endemis. Daerah dengan kasus malaria tertinggi adalah Papua, Nusa Tenggara Timur, Maluku dan Sulawesi Tenggara.²

Terdapat 4 jenis spesies parasit yang berbeda, yaitu Plasmodium falsiparum, P. Vivax, P. Ovale dan P. Malariae. Malaria Tropika yang disebabkan oleh P. falsiparum, merupakan penyebab sebagian besar kematian akibat malaria. Plasmodium falsiparum sering dapat menyebabkan malaria berat. Plasmodium ini membunuh > 1 juta orang tiap tahunnya.³

Malaria dengan komplikasi digolongkan sebagai malaria berat, yaitu menurut definisi WHO tahun 2006, merupakan infeksi Plasmodium falsiparum stadium aseksual dengan satu atau lebih komplikasi berupa : malaria cerebral, anemia berat, gagal ginjal akut, edema paru, hipoglikemi, syok, perdarahan, kejang, asidosis dan makroskopis hemoglobinuria.³

Dari 400 orang yang terkena gigitan nyamuk malaria, hanya 200 orang akan terinfeksi oleh *plasmodium*, setengahnya (100 orang) akan memberikan gejala malaria klinis, dan hanya 2% akan menjadi malaria berat. Penelitian di Minahasa tahun 1998 melaporkan kejadian malaria berat ialah 5,8% dari kasus malaria yang masuk di Rumah Sakit.⁴

Data dari bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam RSUP Manado selama periode Januari-Desember 1998 tercatat 70 kasus malaria berat dengan persentase terbanyak malaria dengan ikterus yaitu 41,6% malaria dengan ikterus ditambah komplikasi lain 14,3% disusul oleh malaria serebral sebanyak 11,4% dan malaria dengan gagal ginjal akut 10%. Pada tahun 1999 tercatat 19 pasien malaria berat, dengan persentase malaria dengan ikterik 36,8%, malaria ikterik bersamaan dengan komplikasi lain 36,9%, malaria serebral 21,2% dan malaria dengan gagal ginjal akut 20,6%. Mortalitas malaria berat selama tahun 1998 di RSUP Manado adalah 11,4% .⁴

Resistensi klorokuin yang begitu luas menyebabkan obat tersebut tidak lagi direkomendasi untuk terapi lini pertama dibanyak negara. Sejak tahun 1957 sudah ada laporan resistensi terhadap obat malaria yaitu Thailand, kemudian tahun 1959 diperbatasan Kolumbia dan Venezuela, kemudian Afrika, Kenya, Madagaskar, Tanzania, Uganda, Zambia, India dan Cina Selatan. Sedangkan di Indonesia hampir diseluruh propinsi pernah dilaporkan resistensi terhadap klorokuin. Karena meningkatnya resistensi klorokuin maka WHO tahun 2006 merekomendasikan pengobatan malaria dengan menggunakan obat ACT (*Artemisin base Combination Therapy*) sebagai lini pertama pengobatan malaria, baik malaria dengan tanpa komplikasi atau malaria dengan komplikasi.⁵

Malaria Berat merupakan keadaan yang emergensi. Terapi yang tepat dan cepat diharapkan dapat mengurangi mortalitas akibat penyakit ini. Untuk itulah tinjauan kepustakaan ini akan diuraikan mengenai malaria berat, patogenesis, manifestasi klinik dan penatalaksanaannya.

BAB II

DEFINISI DAN ETIOLOGI

2.1. Definisi Malaria Berat

Malaria berat adalah penyakit malaria akibat infeksi *Plasmodium falsiparum* aseksual dengan satu atau lebih komplikasi sebagai berikut (WHO 2006)^{4,5,6,7,13}:

DEFINISI MALARIA BERAT (WHO 2006)

1. Malaria serebral: koma tidak bisa dibangunkan, derajat penurunan kesadaran dilakukan penilaian GCS (*Glasgow Coma Skale*), < 11 , atau lebih dari 30 menit setelah serangan kejang yang tidak disebabkan oleh penyakit lain.
2. Anemia berat (Hb < 5 gr% atau hematokrit < 15%) pada hitung parasit > 10.000/ μ L, bila anemianya hipokromik / mikrositik dengan mengenyampingkan adanya anemia defisiensi besi, talasemia/hemoglobinopati lainnya.
3. Gagal ginjal akut (urin < 400 ml/ 24 jam pada orang dewasa atau < 12 ml/kg BB pada anak setelah dilakukan rehidrasi, dan kreatinin >3 mg%).
4. Edema paru / ARDS (*Adult Respiratory Distress Syndrome*)
5. Hipoglikemi: gula darah <40 mg%
6. Gagal sirkulasi atau Syok, tekanan sistolik <70 mmHg disertai keringat dingin atau perbedaan temperatur kulit-mukosa >1^o C.
7. Perdarahan spontan dari hidung, gusi, traktus disgestivus atau disertai kelainan laboratorik adanya gangguan koagulasi intravaskuler.
8. Kejang berulang lebih dari 2x/24 jam setelah pendinginan pada hipertemia
9. Asidemia (pH <7.25) atau asidosis (plasma bikarbonat <15 mmol/L)
10. Makroskopik hemoglobinuri (*black water fever*) oleh karena infeksi pada malaria akut (bukan karena obat anti malaria pada kekurangan G-6-PD)
11. Diagnosa post- mortem dengan ditemukannya parasit yang padat pada pembuluh kapiler pada jaringan otak

Beberapa keadaan lain yang juga digolongkan sebagai malaria berat sesuai dengan gambaran klinik daerah setempat ialah:

1. Gangguan kesadaran ringan (GCS <15) di Indonesia sering dalam keadaan delirium dan somnolen
2. Kelemahan otot (tak bisa duduk / berjalan) tanpa kelainan neurologik
3. Hiperparasitema >5% pada daerah hipoendemik atau daerah tak stabil malaria
4. Ikterik (bilirubin >3 mg%)
5. Hiperpireksia (temperatul rektal >40⁰ C) pada orang dewasa /anak

2.2. Etiologi Malaria Berat

Malaria Berat biasanya disebabkan oleh Plasmodium Falsiparum, jarang disebabkan oleh Plasmodium Vivax. Di Indian tahun 2007 ditemukan 3 kasus malaria berat yang disebabkan oleh Plasmodium Vivax dengan komplikasi kejang dan keluhan meningoencepalitis difus, setelah 2 hari diterapi dengan Artesunat pasien sadar dan dipindahkan keruang rawatan biasa dan dari slide darah tepi tidak ditemukan parasit lagi, kemudian diberikan Primakuin selama 14 hari, setelah 1 bulan follow up tidak ditemukan gejala sisa neurologi lagi.⁸

Di India tahun 2003 terdapat 11 kasus malaria berat yang disebabkan oleh P.Vivax, 2 orang diantaranya ibu hamil, dari pemeriksaan mikroskopis ditemukan P.Vivax dan tidak ditemukan P.Falsiparum. Semua pasien diterapi dengan kina intra-vena, 8 orang dinyatakan sembuh, 1 orang sembuh dengan dilakukan hemodialisa karena terjadi gagal ginjal, 2 orang meninggal, sedangkan 2 orang ibu hamil, 1 orang melahirkan bayi premature dan 1 orang lagi bayinya meninggal pada hari ke-14.¹²

BAB III

PATOGENESIS MALARIA BERAT

Penelitian patogenesis malaria berat berkembang pesat, meskipun demikian penyebab pasti belum jelas. Titik perhatian dalam patogenesis malaria berat adalah sekuestrasi eritrosit yang berisi parasit dalam mikrovaskular organ vital. Faktor lain seperti induksi sitokin oleh toksin parasit dan produksi nitrit oksida diduga mempunyai peranan penting dalam patogenesis malaria berat^{3,4,10,15}

3.1. Faktor Parasit

3.1.1. Intensitas transmisi

Tingkat parasitemia yang terjadi selama puncak transmisi adalah 14 x lebih tinggi dibandingkan saat tingkat transmisi rendah. Rendahnya parasitemia pada saat transmisi disebabkan oleh karena adanya imunitas yang telah diperoleh saat puncak transmisi. Sedangkan tingginya parasitemia saat puncak transmisi disebabkan karena meningkatnya jumlah gigitan nyamuk infeksius.

3.1.2. Densitas parasit

Hubungan antara tingkat parasitemia dan mortalitas akibat malaria falsiparum pertama kali dilaporkan oleh Field dan Niven. Mortalitas meningkat pada parasitemia 100.000/ μ L. Tingkat parasitemia dapat digunakan untuk menilai beratnya penyakit. Meskipun demikian, pada daerah endemis malaria, parasitemia yang tinggi sering ditemukan pada individu yang asimtomatik. Dilain pihak terdapat kasus kematian akibat malaria dengan tingkat parasitemia yang rendah. Beratnya penyakit lebih ditentukan oleh jumlah parasit yang bersekuestrasi ke dalam jaringan dari pada jumlah parasit dalam sirkulasi.

3.1.3. Virulensi parasit

Virulensi parasit ditentukan oleh daya multiplikasi parasit, strain parasit, kemampuan melakukan *sitoadherens* dan *rosseting*. Ringwald dan Carlson melaporkan adanya hubungan antara virulensi parasit dengan kemampuan pembentukan roset pada penderita di Gambia dan Malagasi. Namun Al-Yaman tidak menemukan hubungan ini pada penelitian di Papua Nugini.

3.2. Faktor Host

Faktor penjamu yang berperan dalam terjadinya malaria berat adalah endemisitas, genetik, umur, status nutrisi dan status imunologi.⁴

3.2.1. Endemisitas

Pada daerah endemis malaria yang stabil, malaria berat terutama terdapat pada anak kecil sedangkan orang dewasa umumnya hanya menderita malaria ringan. Di daerah dengan endemisitas rendah, malaria berat terjadi tanpa memandang usia.

3.2.2. Genetik

Kelainan genetik yang saat ini diketahui mempunyai efek protektif terhadap malaria berat adalah kelainan dinding eritrosit dan HLA kelas I serta II yaitu HLA-Bw 53, HLA-DRBI 1302, HLA-DQB 0501.

3.2.3. Umur

Bayi berusia 3-6 bulan yang lahir dari seorang ibu yang imun, mempunyai imunitas yang diturunkan, sehingga meskipun terdapat hiperparasitemia dan demam, tetapi jarang mengalami malaria berat.

Primigravida yang tinggal di daerah hipoendemis lebih rentan terhadap malaria serebral. Keadaan ini diduga disebabkan oleh menurunnya imunitas dengan mekanisme yang belum diketahui.

3.2.4. Status Nutrisi

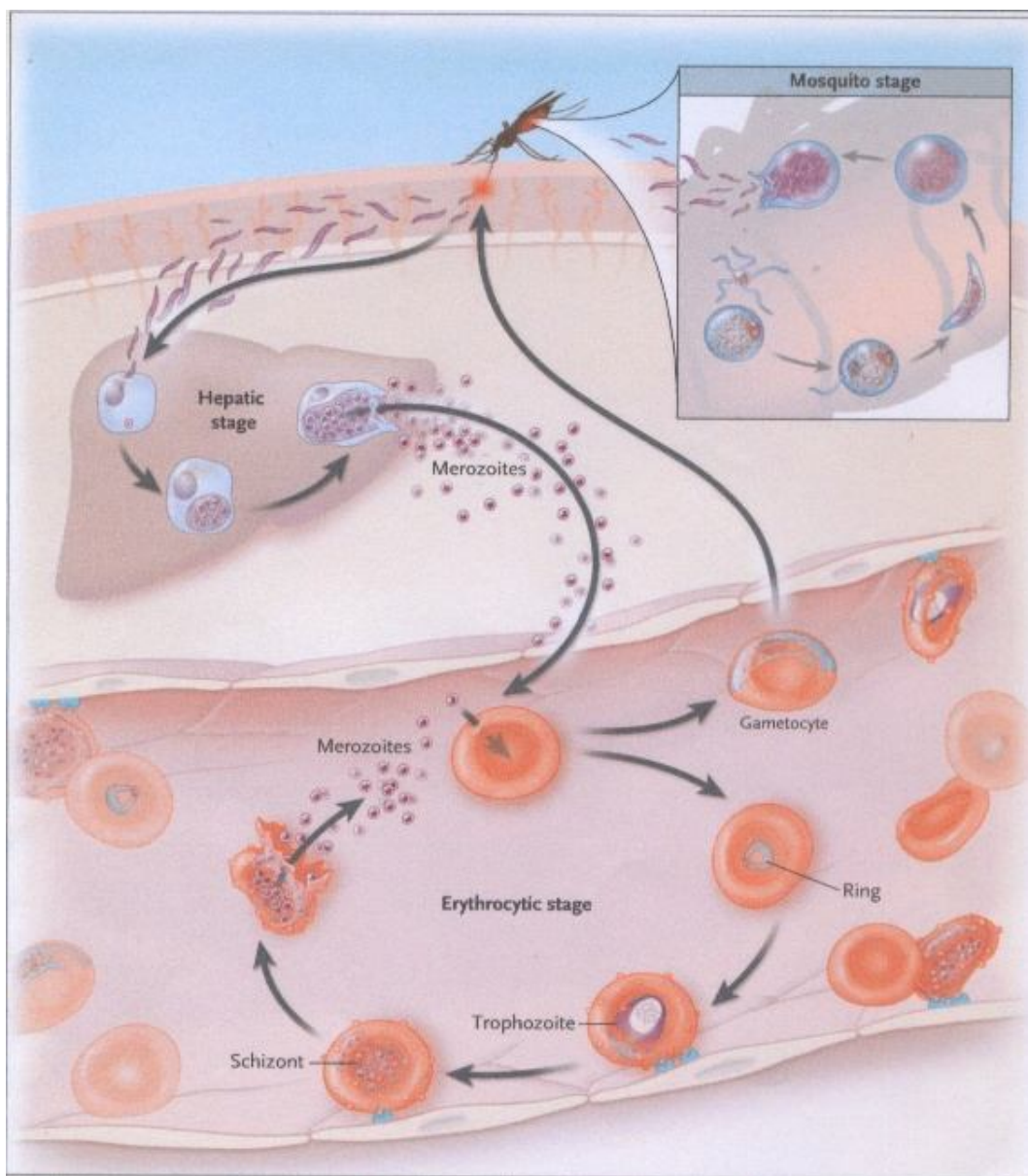
Malaria berat sangat jarang ditemukan pada anak-anak dengan marasmus atau kwashiorkor. Defisiensi zat besi dan riboflavin juga dilaporkan mempunyai efek protektif terhadap malaria berat..

3.2.5. Imunologi

Mekanisme imunologi malaria berat melibatkan imunitas selular dan humeral yang kompleks. Limpa memegang peranan penting dalam mekanisme imunologi malaria, karena limpa memfagositosis eritrosit. Proses pembersihan oleh limpa merupakan mekanisme penting dalam pertahanan tubuh dan patogenesis anemia pada malaria.

Mekanisme Patogenesis

Setelah sporozoit dilepas sewaktu nyamuk anopeles betina menggigit manusia, akan masuk kedalam sel hati dan terjadi skizogoni ekstra eritrosit. Skizon hati yang matang akan pecah dan selanjutnya merozoit akan menginvasi sel eritrosit dan terjadi skizogoni intra eritrosit, menyebabkan eritrosit mengalami perubahan seperti pembentukan knob, *sitoadherens*, *sekuestrasi* dan *rosseting*.^{4.5.14}



Gambar 1. Lingkaran Hidup Plasmodium Falsiparum⁽¹⁴⁾

Eritrosit Parasit (EP)

EP memulai proses patologik infeksi malaria falsiparum dengan kemampuan adhesi dengan sel lain yaitu endotel vaskular, eritrosit dan menyebabkan sel ini sulit melewati kapiler dan filtrasi limpa. Hal ini berpengaruh terjadinya *sitoadherens* dan *sekuestrasi*.

Sitoadherens

Sitoadherens adalah melekatnya EP matang di permukaan endotel vaskular. *Sitoadherens* merupakan proses spesifik yang hanya terjadi di kapiler dan venula post kapiler. Penumpukan EP di mikrovaskular menyebabkan gangguan aliran mikrovaskular sehingga terjadi anoksia/hipoksia jaringan.

Sekuestrasi

Sitoadherens menyebabkan EP bersekuestrasi dalam mikrovaskular organ vital. Parasit yang bersekuestrasi menumpuk di otak, paru, usus, jantung, limpa, hepar, otot dan ginjal. Sekuestrasi menyebabkan ketidak sesuaian antara parasitemia di perifer dan jumlah total parasit dalam tubuh.

Penelitian di Vietnam melaporkan bahwa sekuestrasi di otak terjadi baik pada kasus malaria serebral maupun non serebral dengan jumlah kuantitatif lebih tinggi pada malaria serebral. Dilaporkan juga tidak ada kasus malaria serebral yang tidak mengalami sekuestrasi. Dengan demikian sekuentrasi diperlukan dalam patogenesis malaria serebral.

Rosetting

Rosetting adalah perlekatan antara satu buah EP matang yang diselubungi oleh sekitar 10 atau lebih eritrosit non parasit sehingga berbentuk seperti bunga. *Rosetting* berperan dalam terjadinya obstruksi mikrovaskular. Meskipun demikian peranan *rosetting* dalam patogenesis malaria berat masih belum jelas.

Sitokin

Kadar TNF-alfa di daerah perifer meningkat secara nyata pada penderita malaria terutama malaria berat. Kadar IFN-gamma, IL-1, IL-6, LT dan IL-3 juga meningkat pada malaria berat. Sitokin-sitokin ini saling berinteraksi dan menghasilkan efek patologi Meskipun demikian peranan sitokin dalam patogenesis malaria berat masih dalam perdebatan.^{3,4.}

BAB IV

MANIFESTASI KLINIK MALARIA BERAT

Manifestasi malaria berat bervariasi, dari kelainan kesadaran sampai gangguan organ-organ tertentu dan gangguan metabolisme. Manifestasi ini dapat berbeda menurut umur (anak/dewasa), pada daerah tertentu berdasarkan endemisitas setempat^{4,6}.

Tabel 1. Manifestasi klinik dan laboratorium malaria berat⁽²¹⁾

Manifestasi Klinik	Gejala	Laboratorium
Penurunan kesadaran	GCS < 11	
Anemia berat	Konjungtiva, lidah, bibir, pucat	Hb <7 g/dl jika ada keluhan, atau <5 g/dl jika tanpa keluhan
Anuria atau oliguria	Urine <30 ml/jam pada dewasa, dan <0,5 ml/kg/jam pada anak-anak	Serum kreatinin >3 mg/dl pada dewasa dan >1,5 mg/dl pada anak-anak
Ikterik	Sklera ikterik	Serum bilirubin >3 mg/dl
Syok	Ektremitas dingin, nadi lemah, hipotension (TD sistolik <90)	
Asidosis Metabolik	Sesak nafas (Pernapasan Kussmaul)	Plasma bikarbonat > 15 mmol/l
Udem paru / ARDS	Takipnu, sesak nafas, ronkhi basah basal paru	Infiltrat bilateral pada ronsen thorak
Kejang berulang		CSF untuk membedakan dengan meningitis
Perdarahan	Perdarahan gusi, hidung, saluran pencernaan	Periksa kemungkinan untuk Disseminated intravascular coagulation (DIC)
Hemoglobinuria	Urin berwarna gelap (hitam)	Hemoglobin urin positif
Hipoglikemia	Keringat dingin, palpitasi, penurunan kesadaran	Gula darah <40 mg/dl

4.1. Malaria Serebral

Terjadi kira-kira 2% kasus dan salah satu penyebab kematian pada malaria berat, meliputi 10% dari penderita malaria falsiparum berat dirawat di RS. Malaria serebral sering dijumpai pula didaerah endemik seperti di Jepara (Jawa Tengah), Sulawesi Utara, Maluku, dan Irian Jaya. Secara sporadik juga ditemui pada beberapa kota besar di Indonesia umumnya sebagai kasus impor. Penelitian di Minahasa mortalitasnya sampai 30,5%.⁴

Pada penelitian 235 penderita malaria serebral (1983-1998) dijumpai 41% dengan hiperbilirubinemia, 26% dengan kreatinemia dan 10,7% dengan hipoglikemia. Mortalitas penderita malaria serebral dengan 3 kegagalan organ 88,9%, dengan 2 gagal organ 47,6% dan hanya 1 gagal organ (serebral saja) 10,5%.⁴

Malaria serebral merupakan keadaan gawat darurat yang harus segera ditangani. Sebagian penderita terjadi gangguan kesadaran yang lebih ringan seperti apatis, somnolen, delirium dan perubahan tingkah laku.

Kelainan neurologik pada orang dewasa berupa kejang di Thailand dilaporkan 20-50%, di Indonesia lebih jarang. Retraksi leher dan hilangnya fleksibilitas leher dapat terjadi, tetapi kaku kuduk dan photophobia tidak pernah terjadi pada malaria serebral. Reaksi pupil normal., funduskopi normal atau dapat terjadi perdarahan retina 6-35 % kasus. Papil edema jarang. Mata deviasi kesatu arah dilaporkan pada kasus di Afrika.⁴

Gejala sisa (sequele) sering dijumpai (khususnya bila terjadi hipoglikemia), yang sering terjadi ialah hemiplegia, kebutaan kortikal, ataxia, perubahan tingkah laku dan gejala neurologik fokal.

Pada penelitian Richie dkk di Minahasa tahun 1998 yang meliputi 52 kasus adalah malaria cerebral yang terdiri dari 25 penderita (48%) dengan GCS 3-8 mortalitasnya 28%, 27 penderita (52%) dengan GCS 3-8 mortalitasnya 67%.⁴

4.2. Gagal ginjal akut (GGA)

Kelainan fungsi ginjal sering terjadi pada penderita malaria dewasa. Mortalitas dapat mencapai 45% pada malaria berat dibanding 10% tanpa kelainan

fungsi ginjal. Data dari Minahasa, Sulawesi Utara diantara 132 kasus malaria berat, kelainan fungsi ginjal yaitu 30 kasus (22%) dengan kreatinin >3 mg% dan 21 kasus (16%) dengan kreatinin 2-3 mg%. ureum berkisar 93-513 mg% dan kreatinin bervariasi 3,13-19,4 mg%.^{4,5,6}

Kelainan fungsi ginjal dapat terjadi pre-renal karena dehidrasi (>50%) dan hanya 5-10% disebabkan nekrosis tubulus akut. Gangguan ginjal diduga di sebabkan adanya anoksia karena penurunan filtrasi pada glomerulus. Beberapa faktor resiko yang mempermudah terjadinya GGA ialah hiperparasitemia, hipotensi, ikterus, hemoglobinuria.

Apabila oliguria tidak segera ditangani, akan terjadi anuria. Akibat gagal ginjal akut dapat terjadi metabolik asidosis, hiperurisemia. Pada tahap akhir dijumpai tanda uremia, perdarahan kulit dan gastro-intestinal, dan septisemia. Penanganan penderita dengan kelainan fungsi ginjal di Minahasa tanpa dialisis memberikan mortalitas 48%.⁴

4.3. Kelainan Hati (Malaria Biliosa)

Jaundice atau ikterus sering dijumpai pada infeksi malaria falsiparum. Pada Penelitian di Minahasa pada 109 penderita malaria berat, kadar bilirubin tertinggi ialah 36,4 mg%. dijumpai 28 penderita (25%) mortalitasnya 11%, bilirubin 1,2mg%-2 mg% dijumpai pada 17 penderita (16%) mortalitas 17%, bilirubin >2mg%-3mg% pada 13 penderita (12%) dengan mortalitas 29% serta bilirubin >3mg% dijumpai pada 51 penderita (46%) dengan mortalitas 33%.⁴

Terjadi penurunan aliran darah ke hepar, dan akan kembali normal pada fase penyembuhan. Mungkin ini disebabkan karena sekuestrasi dan sitoaderen yang menyebabkan obstruksi mikro-vaskuler.

4.4. Hipoglikemi

Hipoglikemi dilaporkan sebagai keadaan terminal pada binatang dengan malaria berat. Hal ini disebabkan karena kebutuhan metabolik dari parasit telah menghabiskan cadangan glikogen dalam hati. Pada orang dewasa sering berhubungan dengan pengobatan kina. Hipoglikemi juga sering pada wanita hamil

khususnya pada primipara. Hipoglikemia dapat tanpa gejala pada penderita dengan keadaan umum yang berat ataupun penurunan kesadaran.

Penyebab terjadinya hipoglikemi yang paling sering ialah karena pemberian terapi kina (dapat terjadi 3 jam setelah infus kina). Penyebab lainnya ialah kegagalan glukoneogenesis pada penderita dengan ikterik, hiperparasitemia oleh karena parasit mengkonsumsi karbohidrat, dan karena TNF alfa yang meningkat.

Gejala hipoglikemia dapat terjadi karena sekresi adrenalin berlebihan dan akibat disfungsi susunan saraf pusat (SSP). Gejala akibat sekresi adrenalin berupa pusing, nyeri kepala, pandangan mata gelap, kebingungan, kejang dan gangguan/penurunan kesadaran. Gejala hipoglikemia sering tidak terdeteksi dan gula darah dapat sampai dibawah 5mg% bahkan 0 mg%.⁴

Pada penderita dengan malaria cerebral di Thailand dilaporkan adanya hipoglikemi sebanyak 12,5%, sedangkan di Minahasa insiden hipoglikemia berkisar 17,4%-21,8%.

Hipoglikemia kadang-kadang sulit diobati dengan cara konvensional, karena hipoglikemianya persisten karena hiperinsulinemia akibat kina. Mortalitas hipoglikemia pada malaria berat di Minahasa ialah 45%, terdapat perbaikan dibandingkan studi oleh Hoffman di Irian Jaya dengan mortalitas 75%.⁴

4.5. Malaria Haemoglobinuri (Blackwater Fever)

Adalah suatu sindrom dengan gejala karakteristik serangan akut, menggigil, demam, hipotensi, hemolisis intravaskuler, hemoglobinemi, hemoglobinuri dan gagal ginjal. Dahulu dilaporkan terjadi sebagai komplikasi dari infeksi *P.falciparum* yang berulang-ulang pada orang non-imun dengan pengobatan kina yang tidak teratur untuk profilak maupun pengobatan. Parasit tidak dijumpai atau hanya sedikit. Penderita biasanya mengeluh nyeri pinggang, muntah, diare, poliuria, diikuti oliguria dengan kencing warna hitam. Pada pemeriksaan fisik dijumpai hepatosplenomegali, anemia dan ikterik.

Studi di Thailand menunjukkan 2 kelompok malaria dengan hemoglobinuria: satu dengan defisiensi enzim G-6-PD yang memakai obat malaria

(khususnya primakuin), biasanya parasit tidak ditemukan; atau kelompok lain dengan enzim G-6-PD normal dijumpai parasit falsiparum positif dengan manifestasi gagal ginjal.¹⁸

Tahun 1990 terdapat 21 kasus Blackwater Fever dari orang Eropa yang tinggal di SubSahara Afrika, semua pasien dengan makroskopis hemoglobinuria, ikterik dan anemia, gagal ginjal akut terjadi pada 15 pasien dan 7 orang diantaranya dilakukan hemodialisa, perkiraan yang menyebabkan Blackwater Fever adalah Halotantrine, kina dan meflokuin.²³

4.6.Malaria Algid

Adalah terjadinya syok vaskuler, ditandai dengan hipotensi (tekanan sistolik kurang dari 70 mmHg), perubahan tahanan perifer dan berkurangnya perfusi jaringan. Gambaran klinik berupa perasaan dingin dan basah pada kulit, temperatur rektal tinggi, pernafasan dangkal, nadi cepat, tekanan darah turun. Parasitemia biasanya padat dan sering dijumpai bentuk skizon.

Adanya hipotensi sering dihubungkan dengan terjadinya septisemia gram negatif, karena kultur darah merupakan hal yang penting dilakukan. Selain itu perlu dikesampingkan pengaruh kekurangan cairan (muntah, panas), edema paru, asidosis metabolik, perdarahan gastro-intestinal dan efek dari pemberian obat malaria. Hipotensi biasanya berespon dengan pemberian NaCl 0,9% dan obat inotropik disamping pemberian obat malaria.⁴

4.7. Edema Paru

Sering terjadi pada malaria dewasa dan jarang pada anak. Edema paru merupakan komplikasi yang paling berat dari malaria tropika dan sering menyebabkan kematian. Ada dua tipe edema paru yang dapat terjadi : pertama karena kelebihan cairan, keadaan ini bila diketahui secepatnya dapat diobati dengan pemberian diuretika, bentuk yang kedua ialah *adult respiratory distress syndrome*, pada keadaan ini tekanan vena sentral normal dan *pulmonary wedhe pressure* menurun. Dahulu keadaan ini diduga disebabkan karena peningkatan permeabilitas membran kapiler, terjadinya emboli mikrovaskuler, koagulasi

intravaskuler atau disfungsi mikrosirkulasi pulmonal. Akhir-akhir ini diduga terjadinya edema paru disebabkan karena peningkatan TNF-alfa.^{3,4}

Beberapa faktor yang memudahkan timbulnya edema paru ialah kelebihan cairan, kehamilan / postpartum, malaria cerebral, hiperparasitemia, hipoglikemia, hipotensi, asidosis dan uremia. Adanya peningkatan respirasi merupakan gejala awal, bila frekuensi pernapasan > 35 x / menit prognosanya jelek. Tanpa pemeriksaan radiologik yang baik sulit dibedakan dengan bronkhopneumonia akut ataupun edema paru akut. Pada malaria sering terjadi takipnea yang dibedakan dengan pernafasan yang pendek/dangkal, sedangkan pada edema paru atau asidosis pernafasan dalam dan cepat.

4.8. Perdarahan

Perdarahan spontan berupa perdarahan gusi, epistaksis, petekie, purpura, hematoma dapat terjadi karena trombositopenia akibat infeksi malaria tropika. Gangguan koagulasi intravaskuler yang menyebabkan terjadinya perdarahan jarang terjadi (<10%), dan bila terjadi biasanya pada penderita yang tidak imun. Tes fungsi koagulasi seperti waktu protrombin, waktu tromboplastin partial, fibrinogen, biasanya normal. Adanya perdarahan dengan parasitemia berat dan uremia menunjukkan prognosa yang jelek.

4.9. Hiperparasitemia

Hiperparasitemia didefinisikan bila hitung parasit >5% (225.000/ μ L). Ada hubungan yang erat antara hiperparasitemia dan mortalitas khususnya untuk penderita yang tidak imun. Bila parasitemia kurang dari 100.000/ μ L angka kematian ialah 1% dan bila parasitemia 500.000/ μ L angka kematian ialah 50% .

Umumnya penderita dengan parasitemia >20% hampir selalu memberikan kematian. Penderita tersebut memburuk dengan cepat, memberikan gejala malaria serebral, gagal ginjal akut, ikterik, anemia, asidosis, hipoglikemia dan gagal respirasi akut dalam beberapa jam. Bila terjadi hiperparasitemia biasanya dijumpai bentuk skizon didarah tepi. Kebalikan dari hiperparasitemia (hitung parasit rendah), tidak selalu berarti penderita tidak mengalami manifestasi berat. Hal ini

disebabkan adanya sekuestrasi parasit yang mengakibatkan pemeriksaan parasit di darah tepi tidak cocok dengan adanya parasit sebenarnya di dalam jaringan.

5.10. Manifestasi Gastro-Intestinal

Manifestasi gastro-intestinal sering dijumpai pada malaria, adalah perasaan tak enak diperut, flatulensi, mual, muntah, kolik, diare dan konstipasi. Kadang-kadang gejala menjadi berat berupa sindroma "*bilious remittent fever*" yaitu gejala gastro-intestinal dengan hepatomegali, ikterik (hiperbilirubinemia dan peningkatan SGOT/SGPT) dan gagal ginjal.

Hiponatremia sering dijumpai pada penderita malaria falsiparum. Terjadinya hiponatremia dapat disebabkan karena kehilangan cairan melalui muntah dan mencret ataupun terjadinya sindroma abnormalitas hormon anti-diuretik (SAHAD).⁴

5.11. Asidosis metabolik

Asidosis metabolik ditandai dengan hiperventilasi (pernafasan Kussmaul), auskultasi lapangan paru normal, peningkatan asam laktat, pH turun (<7.25) dan penurunan bikarbonat (<15 mmol/L). asidosis biasanya disertai edema paru, hiperparasitemia, syok, gagal ginjal dan hipoglikemia.

5.12. Hiperpireksi (hipertermi)

Hiperpireksi dapat terjadi pada semua bentuk malaria, tetapi paling sering dijumpai pada malaria tropika. Suhu >38°C sering menimbulkan kejang.

5.13. Anemia

Anemia sering pada malaria, pada 30% kasus anemia diperlukan transfusi darah (Thailand). Derajat anemia berkorelasi dengan parasitemia. Pada malaria akut, anemia berat sering memberikan gejala serebral seperti tampak bingung, kesadaran menurun sampai koma, dan gejala kardio-pulmonal.

5.14. Limpa Ruptur

Sering dijumpai pada malaria kronik dengan limpa yang besar. Dapat terjadi secara spontan atau karena trauma. Biasanya mulai dengan hematoma

subkapsular, yang diikuti perobekan kapsular. Diagnosa dicurigai bila di jumpai syok sirkulasi dengan nyeri dan perasaan penuh pada abdomen kiri atas.

Diagnosa Banding^{4.13}

Diagnosa banding dari malaria berat tergantung manifestasi organ yang terlibat seperti :

1. Penurunan kesadaran karena ensefalopati yang disebabkan oleh infeksi
2. bakteri, virus, jamur, metabolik, trauma kepala, alkoholisme .
3. Leptospirosis.
4. Demam tifoid, demam kuning, sindrom syok dengue.
5. Penyakit sistem biliaris (kolesistitis).
6. Glomerulonefritis.
7. Hipoglikemia penderita diabetes melitus, sepsis, insulinoma
8. Hipotensi dibedakan hipotensi karena gangguan sirkulasi
9. Gagal pernafasan oleh karena sebab lain seperti infeksi paru akut.

BAB V

PENATALAKSANAAN MALARIA BERAT

Penanganan malaria berat yang cepat dan benar akan menyelamatkan penderita dari kematian. Untuk itu diperlukan pengetahuan yang luas tentang manifestasi malaria berat, evaluasi fungsi organ yang terlibat, deteksi parasit dengan cepat serta langkah-langkah tindakan dan pengobatan. Penanganan Malaria berat secara garis besar terdiri dari 3 komponen, yaitu ^{9:13.16.19.20}:

5.1. Tindakan Umum

Sebelum diagnosa dapat dipastikan melalui pemeriksaan darah malaria, beberapa tindakan perlu dilakukan pada penderita dengan dugaan malaria berat berupa tindakan perawatan intensif (ICU) yaitu ^{4.25}

1. Pertahankan fungsi vital : kesadaran, temperatur, nadi, tensi, dan respirasi kebutuhan oksigen.
2. Hindarkan trauma : dekubitus, jatuh dari tempat tidur.
3. Hati-hati komplikasi : kateterisasi, defekasi, edema paru karena overhidrasi
4. Perhatikan timbulnya ikterus dan perdarahan.
5. Monitoring : ukuran dan reaksi pupil, kejang, tonus otot.
6. Pertahankan sirkulasi: bila hipotensi lakukan posisi Trendelenburg's perhatikan warna dan temperatur kulit.
7. Cegah hiperpireksi dengan antipiretik
8. Menjaga keseimbangan cairan, elektrolit dan keseimbangan asam basa.
9. Diet : porsi kecil & sering, cukup kalori, karbohidrat dan garam
10. Kebersihan kulit : mandikan tiap hari dan keringkan
11. Perawatan mata : hindarkan trauma, tutup dengan kain

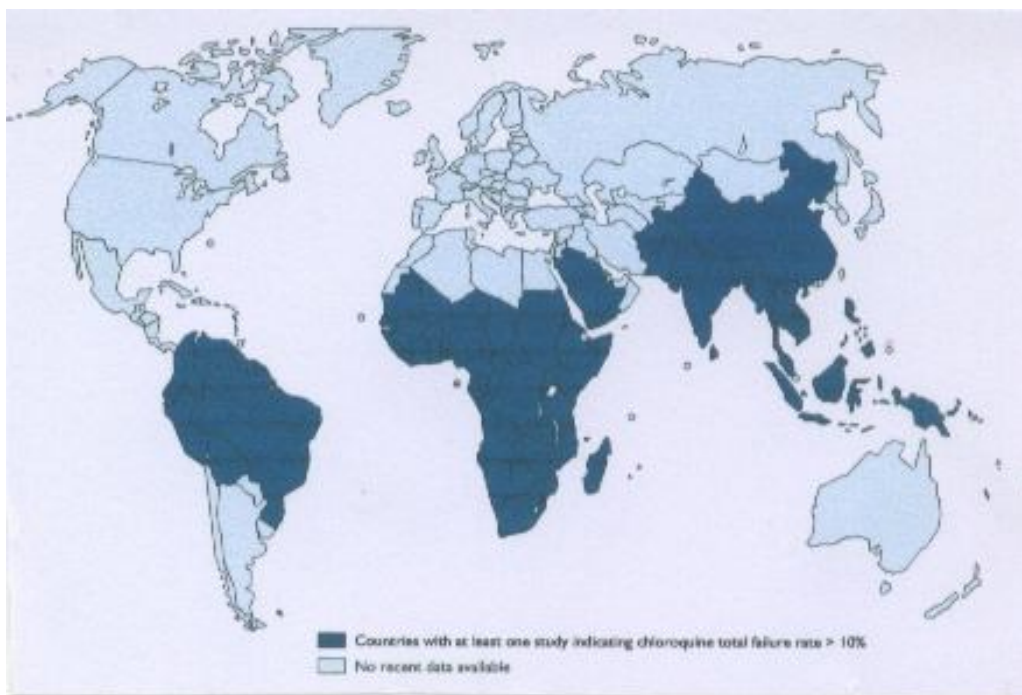
5.2. Pengobatan Untuk Parasit Malaria

5.2.1. Pemberian Obat Anti Malaria (OAM)

Setelah diagnosa malaria ditegakkan biasanya dijumpai Plasmodium falciparum sebagai penyebab malaria berat.

Penggunaan OAM pada malaria berat berbeda dengan malaria biasa karena pada malaria berat diperlukan daya membunuh parasit secara cepat dan bertahan cukup lama di darah. Oleh karenanya sering dipilih pemakaian obat per parenteral

Karena meningkatnya resistensi klorokuin maka WHO tahun 2006 merekomendasikan pengobatan malaria dengan menggunakan obat ACT (*Artemisin base Combination Therapy*) sebagai lini pertama pengobatan malaria, baik malaria tanpa komplikasi atau malaria berat.⁵



Gambar 2. Wilayah dengan resistensi klorokuin⁽⁹⁾

A. Derivat Artemisinin

Merupakan pilihan pertama untuk pengobatan malaria berat, mengingat keberhasilan selama ini dan mulai didapatkannya kasus malaria falsiparum yang resisten terhadap klorokuin. Sejak tahun 2006 WHO merekomendasikan terapi Artemisin sebagai lini pertama untuk terapi malaria berat.^{11.22} Golongan artemisin yang dipakai untuk pengobatan malaria berat

Tabel 2. Dosis obat anti malaria pada malaria berat⁽²¹⁾

OBAT ANTIMALARIA	DOSIS
<p>Derivat Artemisinin</p>	<p>Artesunate: 2,4 mg/kg (Loading dose) IV, selanjutnya 1,2 mg/kg setelah 12 jam, kemudian 1,2 mg/kg/hari selama 6 hari, jika pasien dapat makan, obat dapat diberikan oral</p> <p>Artemether: 3,2 mg/kg (Loading dose) IM pada hari I selanjutnya 1,6 mg/kg/hari (biasanya diberikan 160 mg dilanjutkan dengan 80 mg) sampai pasien dapat makan, obat dapat diberikan oral dengan kombinasi Artesunat dan Amodiaquin selama 3 hari.</p> <p>Arteether: 150 mg sekali sehari intramuskular untuk 3 hari.</p>
<p>KINA</p>	<p>Loading dose: Kina dihidroklorida 20 mg / kg BB diencerkan dalam 10 ml/kg BB (2mg/ml) dektrose 5% atau dalam infuse dektrose dalam 4 jam.</p> <p>Dosis Maintenem : Kina dihidroklorida 10 mg /kgBB diencerkan dalam 10 ml/kg BB (1mg/ml) dektrose 5% ,pada orang dewasa dosis dapat diulang tiap 8 jam dan pada anak-anak tiap 2 jam, diulang tiap 12 jam, sampai pasien dapat makan.</p> <p>Kina oral: Kina sulfat 10 mg /kg, tiap 8 jam sampai 7 hari.</p>

Di Norway Maret 2008, 9 orang pasien dengan malaria berat diterapi dengan Artesunat salah satu pasien adalah ibu hamil trimester III, 7 orang kombinasi Artesunate dengan Doksisisiklin, I orang dengan Artesunate saja dan satu orang dengan kombinasi Artesunate dengan Klindamisin, semua pasien sembuh dan tidak ada relap setelah 4 minggu terapi.⁹

Suatu penelitian besar di Asia tahun 2007 yang membandingkan terapi Artesunate intravena dengan kina pada 1461 pasien malaria berat dimana Artesunate lebih bermanfaat menurunkan angka kematian, dimana dengan terapi

Artesunate angka kematian 15 % dibanding dengan kinin angka kematian 22 %, disamping efek samping Artesunate lebih ringan dari kina seperti hipoglikemia.¹⁴

Suatu penelitian Sequamat di Bangladesh, Myanmar, Indonesia, India mendapatkan penurunan angka kematian 34,7 % dengan menggunakan Artesunate dibandingkan dengan terapi Kina intra vena.²⁴

B. Kina (kina HCl/dihidro-klorida/kinin Antipirin)

Kina merupakan obat anti malaria yang sangat efektif untuk semua jenis plasmodium dan efektif sebagai *schizontocidal* maupun *gametocidal*. Dipilih sebagai obat utama untuk malaria berat karena masih berefek kuat terhadap *P. falciparum* yang resisten terhadap klorokuin, dapat diberikan dengan cepat dan cukup aman.

1. Dosis loading tidak dianjurkan untuk penderita yang telah mendapat kina atau meflokuin 24 jam sebelumnya, penderita usia lanjut atau penderita dengan pemanjangan QT interval / aritmia.
2. Kina dapat diberikan secara intramuskuler bila melalui infus tidak memungkinkan. Dosis loading 20 mg/Kg BB diberikan i.m terbagi pada 2 tempat suntikan, kemudian diikuti dengan dosis 10 mg/Kg BB tiap 8 jam sampai penderita dapat minum per oral.
3. Pemberian kina dapat diikuti dengan terjadinya hipoglikemi karenanya perlu diperiksa gula darah 8-12 jam
4. Pemberian dosis diatas tidak berbahaya bagi wanita hamil.
5. Bila pemberian sudah 48 jam dan belum ada perbaikan, atau gangguan fungsi hepar/ginjal belum membaik, dosis dapat diturunkan setengahnya

Pada penelitian di Minahasa ternyata dosis awal 500 mg/8jam per infus memberikan mortalitas yang lebih rendah dibandingkan dosis awal 1000mg.⁴

Di AS untuk daerah yang tidak resisten dengan klorokuin, klorokuin masih merupakan pilihan untuk terapi malaria berat, sedangkan untuk daerah yang resisten dapat diberikan kombinasi Atovaquane dan Proguanil, kombinasi kinin oral dengan tetrasiklin/doksisiklin/klindamisin atau meflokuin.¹⁷

C. Kinidin

Bila kina tidak tersedia maka isomernya yaitu kinidin cukup aman dan efektif. Dosis loading 15mg basa/kg BB dalam 250 cc cairan isotonik diberikan dalam 4 jam, diteruskan dengan 7,5mg basa/kg BB dalam 4 jam tiap 8 jam, dilanjutkan per oral setelah sadar, kinidin efektif bila sudah terjadi resistensi terhadap kina, kinidin lebih toksik terhadap jantung dibandingkan kina.

D. Klorokuin

Klorokuin masih merupakan OAM yang efektif terhadap *P. falciparum* yang sensitif terhadap klorokuin. Keuntungannya tidak menyebabkan hipoglikemi dan tidak mengganggu kehamilan. Dosis loading : klorokuin 10 mg basa/Kg BB dalam 500 ml cairan isotonis dalam 8 jam diulang 3 x. Bila cara per infus tidak memungkinkan dapat diberikan secara i.m atau subkutan dengan cara 3,5mg/Kg BB klorokuin basa tiap 6 jam, dan 2,5 mg/Kg BB klorokuin tiap 4 jam.⁴

E. Injeksi kombinasi sulfadoksin-pirimetamin (fansidar)

- Ampul 2 ml : 200 mg S-D + 10 mg pirimetamin
- Ampul 2,5 ml : 500 mg S-D + 25 mg pirimetamin

5.2.2. Exchange transfusion (transfusi ganti)^{4,25}

Tindakan *exchange transfusion* dapat mengurangi parasitemi dari 43% menjadi 1%. Penelitian MILLER melaporkan kegunaan terapi untuk menurunkan parasitemia pada malaria berat. Tindakan ini berguna mengeluarkan eritrosit yang berparasit, menurunkan toksin parasit, serta memperbaiki anemia.

Indikasi Tranfusi tukar (Rekomendasi CDC) :⁴

1. Parasitemia >30 % tanpa komplikasi berat
2. Parasitemia > 10 % disertai komplikasi berat
3. Parasitemia >10% dengan gagal pengobatan.

Komplikasi tranfusi tukar²⁰

1. Overload cairan.
2. Demam, reaksi alergi
3. Kelainan metabolic (hipokalsemia)
4. Penyebaran infeksi.

5.3. Pengobatan Komplikasi.^{4.16.21}

5.3.1. Pengobatan malaria serebral

1. Pemberian steroid pada malaria serebral, justru memperpanjang lamanya koma dan menimbulkan banyak efek samping seperti pneumoni dan perdarahan gastro intestinal
2. Heparin, dextran, cyclosporine, epineprine dan hiperimmunglobulin tidak terbukti berpengaruh dengan mortalitas.
3. Anti TNF, pentoxifillin, desferioxamin, prostasiklin, asetilsistein merupakan obat-obatan yang pernah dicoba untuk malaria serebral
4. Anti-Konvulsan (diazepam 10 mg i.v)

Pengobatan Pada Gagal Ginjal Akut

1. Cairan

Bila terjadi oliguri infus N.Salin untuk rehidrasi sesuai perhitungan kebutuhan cairan, kalau produksi urin < 400 ml/24 jam, diberikan furosemid 40-80 mg. bila tak ada produksi urin (gagal ginjal) maka kebutuhan cairan dihitung dari jumlah urin +500 ml cairan/24 jam

2. Protein

Kebutuhan protein dibatasi 20gram/hari (bila kreatinin meningkat) dan kebutuhan kalori diberikan dengan diet karbohidrat 200 gram/hari

3. Diuretika

Setelah rehidrasi bila tak ada produksi urin, diberikan furosemid 40 mg. setelah 2-3 jam tak ada urin (kurang dari 60cc/jam) diberikan furosemid lagi 80 mg, ditunggu 3-4 jam, dan bila perlu furosemid 100-250 mg dapat diberikan i.v pelan.

4. Dopamin

Bila diuretika gagal memperbaiki fungsi ginjal dan terjadi hipotensi, dopamin dapat diberikan dengan dosis 2,5-5,0 ugr/kg/menit. Penelitian di Thailand pemberian dopamin dikombinasikan dengan furosemide mencegah memburuknya fungsi ginjal dan memperpendek lamanya

gagal ginjal akut pada penderita dengan kreatinin $<5\text{mg}\%$. Pada kasus dengan kreatinin $>5\text{mg}\%$ tidak bermanfaat.

5. Dialis dini

Bila kreatinin makin meningkat atau gagal dengan pengobatan diuretika dialisis harus segera dilakukan. Indikasi dialisis secara klinis dijumpai gejala uremia, adanya tanda overhidrasi, asidosis dan hiperkalemia.

6. Tindakan terhadap hiperkalemia (serum kalium $>5,5\text{ meq/L}$)

Diberikan regular insulin 10 unit i.v/ i.m bersama-sama 50 ml dekstrose 40% dan monitor gula darah dan serum kalium. Pilihan lain dapat diberikan 10-20 ml kalsium glukonat 10% i.v pelan-pelan.

7. Hipokalemia

Hipokalemia terjadi 40% dari penderita malaria serebral. Bila kalium 3.0-3,5 meq/L diberikan KCL perinfus 25 meq, kalium 2.0-2,9 meq/L diberikan KCL perinfus 50 meq.

8. Hiponatremia

Hiponatremia dapat menyebabkan penurunan kesadaran. Pada malaria serebral, hiponatremia terjadi karena kehilangan elektrolit lewat muntah dan diare ataupun kemungkinan sindroma abnormalitas hormon anti diuretik (SAHAD).

9. Asidosis

Asidosis ($\text{pH} <7,15$) merupakan komplikasi akhir dari malaria berat dan sering bersamaan dengan kegagalan fungsi ginjal. Pengobatannya dengan pemberian bikarbonat.

5.3.3. Tindakan terhadap malaria biliosa

Penanganan malaria biliosa/malaria dengan ikterik tidak ada yang spesifik, tindakan yang diberikan adalah sebagai berikut :

1. Pemberian kina dosis awal 20 mg/kg boleh diberikan bila 24 sebelumnya tidak memakai kina. Bila setelah 48 jam keadaan umum belum membaik, dosis kinin diturunkan setengahnya.

2. Bila ikterik disebabkan karena intravaskuler hemolisis, kina dihentikan dan diganti klorokuin dengan dosis 5mg/kg BB
3. Bila anoreksi berat berikan 10% glukose Iv, untuk mencegah hipoglikemia
4. Pada hiperbilirubinemia berat sebaiknya dihindarkan suntikan intra muskuler karena bahaya perdarahan/hematoma/DIC
5. Vitamin K dapat diberikan 10mg/hari i/v selama 3 hari untuk memperbaiki faktor koagulasi.
6. Hati-hati dengan obat yang mengganggu fungsi hati seperti parasetamol, tetrasiklin
7. Pada ikterik berat dapat diberikan colestestramin

Bila pengobatan malaria diberikan dengan adekuat maka penurunan bilirubin akan terjadi dengan cepat pada hari ke 3 dapat turun lebih dari 50%

5.3.4. Hipoglikemia

Periksa kadar gula darah secara cepat pada setiap penderita malaria berat. Bila kadar gula darah kurang dari 40mg% maka :

1. Beri 50ml dekstrose 40% i.v dilanjutkan dengan
2. Glukosa 10% per infus 4-6 jam
3. Monitor gula darah tiap 4-6 jam
4. Bila perlu obat yang menekankan produksi insulin seperti, glukagon atau somatostatin analog 50 mg subkutan.

5.3.5. Penanganan blackwater fever

1. Istirahat di tempat tidur, karena hemolisis memudahkan terjadinya kegagalan jantung.
2. Menghentikan muntah dan sedakan.
3. Transfusi darah bila Hb < 6 gr% atau hitung eritrosit < 2 juta/mm³
4. Kina tidak dianjurkan pada blackwater fever dengan G-6PD defisiensi.
5. Monitor produksi urin, ureum dan kreatinin. Bila ureum lebih besar 200 mg% dipertimbangkan dialisis.

5.3.6. Penanganan Malaria Algid

Tujuan dalam penanganan malaria algid dengan syok yaitu memperbaiki gangguan hemodinamik, dengan cairan atau dopamin.

5.3.7. Penanganan Edema Paru

Edema paru merupakan komplikasi yang fatal, oleh karenanya pada malaria berat sebaiknya dilakukan penanganan mencegah terjadinya edema paru:

1. Pemberian cairan dibatasi, sebaiknya menggunakan monitoring dengan CVP. Pemberian cairan melebihi 1500 ml menyebabkan edema paru.
2. Bila anemi (HB<5gr%) transfusi darah diberikan perlahan-lahan
3. Mengurangi beban jantung kanan dengan diuretika.
4. Dapat dicoba pemberian vasodilator (nitro-prussid) atau nitro-gliserin
5. Perbaiki hipoksia dengan memberikan oksigen konsentrasi tinggi.

5.3.8. Penanganan anemi

Bila anemi kurang dari 5gr% atau hematokrit kurang dari 15% diberikan transfusi darah *whole blood* atau *packed cells*.

5.3.9. Penanganan terhadap infeksi sekunder/sepsis

Infeksi sekunder yang sering terjadi yaitu pneumonia karena aspirasi, sepsis yang berasal dari infeksi paru, infeksi saluran kencing karena pemasangan kateter. Antibiotika yang dianjurkan sebelum diperoleh hasil kultur ialah kombinasi ampisilin dan gentamisin, atau sefalosporin generasi ke III.

Prognosis

Prognosa penderita malaria berat tergantung pada :⁴

- Kecepatan / ketepatan diagnosis dan pengobatan. Makin cepat dan tepat diagnosis dan pengobatannya makin baik prognosisnya.
- Kegagalan fungsi organ. Semakin sedikit organ vital yang terganggu semakin baik prognosisnya. Dari penelitian di Minahasa yang melibatkan 111 penderita malaria berat, bila komplikasi hanya satu organ, mortalitasnya 10,5%, dengan 2 organ terkena mortalitas 47,6% dan bila 3 organ terkena 88,9%.⁹
- Kepadatan Parasit. Semakin padat parasitnya semakin buruk prognosisnya.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

1. Malaria berat (WHO 2006), merupakan infeksi Plasmodium falsiparum stadium aseksual dengan satu atau lebih komplikasi berupa : malaria cerebral, anemia berat, gagal ginjal akut, edema paru, hipoglikemi, syok perdarahan, kejang, asidosis dan makroskopis hemoglobinuria
2. Penyebab Malaria Berat sering karena infeksi plasmodium falsiparum, tapi plasmodium vivax juga dapat menyebabkan malaria berat
3. Patogenesis malaria berat masih belum jelas, diduga adanya sitoaderen dan sekuestrasi eritrosit yang berisi parasit dalam mikrovaskular organ vital.
4. Sejak tahun 2006 WHO merekomendasikan pemakaian derivat Artesunate untuk terapi malaria berat.

6.2. SARAN

Malaria Berat merupakan keadaan yang emergensi. Untuk itu diperlukan diagnosis yang cepat dan terapi yang tepat untuk mengurangi mortalitas akibat penyakit ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tramuz A, Jereb M. Severe Malaria. *Critical Care*. 2003;7:315-323.
2. Pedoman Penatalaksanaan Kasus Malaria di Indonesia. Gebrak Malaria. Dep Kes RI. 2006:27-38.
3. Mackintosh CL, Beeson JG. Clinical features and pathogenesis of severe malaria. *Trends in Parasitology*. 2004;20:597-603.3.
4. Harijanto. Malaria. Epidemiologi, Patogenesis Manifestasi Klinis, & Penanganan. 2000.
5. Zulkarnain I, Setiawan B. Malaria Berat. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid III. ed IV. 2006:1767-1770.
6. World Health Organization. Management of Severe Malaria. 2000;2:1-26.
7. Ansley NM, Price RN. Improving Case Definition for Severe Malaria. *Plos Med*. 2007;4:267-268.
8. Sarkar S, Bhattacharya P. Cerebral Malaria Caused by Plasmodium Vivax In Adult Subjects. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2008;12:204
9. World Health Organization. Treatment of Severe Falciparum Malaria. Guidelines For The Treatment of Malaria. 2006:41-67.
10. Chen Q, Schlichtherlem. Molecular Aspects of Severe Malaria. *Clinical Microbiology*. 2008;13:439-450.
11. CDC. New Medication for Severe Malaria Available Under an Investigational New Drug Protocol. 2007;56:769-770.
12. Kochar DK, Saxena V. Plasmodium Vivax Malaria. *Emerging Infections Diseases* 2005;11:132-134.
13. Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia. Malaria Berat. Konsensus Penanganan Malaria. 2003:12-50.
14. Philip J, Rosenthal MD. Artesunate for The Treatment of Severe Malaria. *N. Engl J. Med*. 2008;358:1829-1836.
15. Ferreira A, Balla J. A Central Role for free heme in the Pathogenesis of Severe Malaria. *J Mol Med*. 2008;86:1097-1111.

16. Shoklo Malaria Research Unit. Treatment of Severe Malaria. Malaria Handout. 2008;16:13-25.
17. Barclay L. New Recommendation Issued for Treatment of Malaria in The United States. JAMA. 2007;297:2264-2277.
18. Morch K. Strand Q. Severe Malaria and Artesunate Treatment. Norway Emerging Infectious Disease. 2008;14:716-719.
19. World Health Organization. Treatment of Severe P. Falciparum. Guidelines for The Treatment of Malaria. 2006:207-224.
20. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention Safer. Treatment Severe Malaria. 2007:1-10.
21. Regional Guideline on The Management of Severe Falciparum Malaria in Level II Hospital. World Health Organization South East-Asia Regional Office New Delhi. 2004;1-44.
22. Pan American Health Organization. New Malaria Treatment Guideline Issued. 2006.
23. Bronee F. Gachot B. Resurgence of blackwater fever in long term European expatriates in Africa. Clin Infect Dis Journal. 2001;32:1133-1140.
24. Anstey NM. White NJ. Improving the availability of artesunate for treatment of Severe Malaria. The Medicine Journal of Australia. 2006;184:3-4.
25. Lallo DG, Shingadia D. Treatment of severe or complicated falciparum malaria. Journal of Infection. 2007;54:115-121.

Tinjauan Kepustakaan

MANIFESTASI KLINIS DAN PENATALAKSANAAN MALARIA BERAT



Oleh :

ALIMUDIARNIS

**SUBBAGIAN TROPIK INFEKSI
BAGIAN PENYAKIT DALAM
RS M.DJAMIL PADANG
2009**

KATA PENGANTAR

Puji Syukur penulis ucapkan ke hadirat Allah SWT berkat rahmat dan karunia-Nya, penulis telah dapat menyelesaikan tinjauan kepustakaan dengan judul “MANIFESTASI KLINIS DAN PENATALAKSANAAN MALARIA BERAT”.

Tinjauan kepustakaan ini merupakan salah satu persyaratan PPDS untuk menyelesaikan stase Penyakit Tropik dan Infeksi, di Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS. Dr.M.Djamil Padang.

Penulis menyadari bahwa tinjauan kepustakaan ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran dari pembaca demi kesempurnaan tinjauan kepustakaan ini.

Akhirnya penulis mengucapkan terima kasih kepada Bapak Dr. H.Armen Ahmad SpPD KP-TI.Prof.Dr.H. Saharman Leman SpPD-KKV,DTM&H dan Prof. Dr. H. Nuzirwan Acang SpPD-KHOM, DTM&H, yang telah memberi bimbingan dan pengarahan selama stase disub bagian dan dalam penulisan tinjauan kepustakaan ini, Amin.

Padang , Februari 2009

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	ii
BAB I. PENDAHULUAN	1
BAB II. DEFINISI DAN ETIOLOGI.....	3
2.1.Definisi Malaria Berat	3
2.2.Etiologi Malaria Berat.....	4
BAB III. PATOGENESA MALARIA BERAT	5
3.1.Faktor Parasit.....	5
3.2.Faktor Host.....	6
BAB IV. MANIFESTASI KLINIK MALARIA BERAT	9
BAB V. PENATALAKSANAAN MALARIA BERAT	17
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN.....	26
6.1.Kesimpulan	26
6.2.Saran	26
DAFTAR PUSTAKA	