

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Masalah

Sampai kini, malaria masih merupakan masalah kesehatan masyarakat di dunia. Lebih dari 40 % dari penduduk dunia atau lebih dari 2,4 milyar penduduk bermukim di daerah yang berisiko tinggi untuk terinfeksi dengan berbagai jenis plasmodium penyebab malaria pada 100 negara (WHO, 2000). WHO memperkirakan bahwa setiap tahunnya sekitar 300-500 juta penduduk di dunia terserang penyakit ini dan menyebabkan kematian 3 juta penduduk dunia (Safitri dkk, 2001).

Malaria menjadi masalah kesehatan di dunia oleh karena distribusinya luas, penyebab angka kesakitan dan kematian cukup tinggi, menurunkan tingkat produktivitas dan pemberantasannya sulit. Distribusi penyakit malaria terutama pada daerah tropis dan subtropis. *Case fatality rate (CFR)* sekitar 10 % terutama pada balita yang tidak mendapatkan pengobatan adekuat, ibu hamil I atau II, anak-anak yang lebih tua dan remaja serta dewasa *non imun* (Hariadi, 2001).

Angka kesakitan dan penularan penyakit malaria di Indonesia masih cukup tinggi, pada tahun 1997 sebanyak 93,5 juta penduduk Indonesia terancam terkena penyakit malaria terutama diluar Jawa dan Bali. (Safitri dkk 2001). Ada 20 propinsi diluar Jawa-Bali yang mempunyai tingkat penularan yang umumnya tinggi, atau angka *AMI (Annual Malaria Incidence)* antara 2,43-118,76 per mil (rate-rate 16,06 per mil) (Sutiana, 2001).

Walaupun wilayah Jawa dan Bali, sebagai wilayah prioritas dalam program pemberantasan, pada umumnya mempunyai tingkat penularan malaria yang rendah atau nihil, data tahun 1997 menunjukkan masih ada 20 kabupaten yang tingkat penularan malariannya cukup tinggi, salah satu diantaranya adalah Kabupaten Kulonprogo (DI Yogyakarta) (Sutisna, 2001). Dan pada tahun 1998 terjadi kejadian luar biasa (KLB) malaria di Kulonprogo yakni di Puskesmas Kecamatan Kalibawang, dengan API (I Parasite Incidence) berkisar antara 8,35-43,4% (Suwasono, 1999).

Meskipun program pemberantasan penyakit malaria telah dilakukan sejak lama, sampai kini tidak memperlihatkan hasil yang memuaskan (Kodim, 2000). Karena dalam sistem penularan malaria melibatkan beberapa faktor utama yang masing-masing memiliki masalah tersendiri antara lain : faktor parasit/penyebab (resistensi terhadap obat), faktor vektor (nyamuk *Anopheles* yang sulit diberantas), dan faktor manusia itu sendiri (sosial, ekonomi, budaya, pendidikan dan lain-lain) dimana ketiga faktor tersebut saling berinteraksi dibawah pengaruh lingkungan biologis dan fisis (Suwasono, 2000).

1.2. Rumusan Masalah

Apakah penegakkan diagnosa dan terapi penderita malaria di RSUD Kulonprogo telah memenuhi standart yang telah ditetapkan oleh DEPKES RI Direktorat Pencegahan dan Pemberantasan Penyakit Menular ?

I.3. Tujuan Penelitian

Dari hasil yang didapatkan dalam penelitian ini, diharapkan dapat menjadi acuan bagi rumah sakit tipe C dalam penegakkan diagnosa dan terapi penderita malaria, baik kausal, simtomatik maupun komplikasi yang ditimbulkannya, sehingga dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas karena malaria.

I.4. Tinjauan Pustaka

I.4.1. Definisi Malaria

Malaria adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh sporozoa dari genus *Plasmodium*, yang secara klinis ditandai dengan serangan paroksismal dan periodik, disertai anemia, pembesaran limpa dan kadang-kadang dengan komplikasi pernisiiosa seperti ikterik, diare, *black water fever*, *acute tubular necrosis*, dan malaria serebral (Munthe, 2001).

I.1.2. Patogenesis

Parasit pertama kali menginfeksi sel-sel hati dan kemudian berpindah ke eritrosit, parasit malaria yang sedang tumbuh akan merusak protein intraseluler, terutama hemoglobin. Parasit tersebut juga akan mengubah sifat transpor membran sel darah merah sehingga akan memunculkan antigen permukaan yang tersembunyi (*cryptic*) dan menyisipkan protein baru yang dibuat baru oleh parasit (Widodo dkk., 2000). Keadaan ini menyebabkan hemolisis berat sel-sel darah merah oleh karena terdapat karbohidrat pada permukaan sel darah merah dimana

permukaan sel darah merah menjadi tidak teratur, kemudian akan dikeluarkan dari peredaran darah oleh limpa (Price dan Wilson, 1995).

Pada saat terjadinya hemolisis sel darah merah, semakin banyak parasit yang dibebaskan ke dalam sirkulasi dan timbul siklus infeksi berikutnya. Siklus-siklus infeksi biasanya berlangsung setiap 72 jam (tergantung jenis *plasmodium*). Penderita biasanya pulih tetapi dapat mengalami kekambuhan (Corwin, 2001).

Perubahan patofisiologi pada malaria terutama mungkin berhubungan dengan gangguan aliran darah setempat sebagai akibat melekatnya eritrosit yang mengandung parasit pada endothelium kapiler. Peran beberapa mediator humoral masih belum pasti, tetapi mungkin terlibat dalam patogenesis demam dan peradangan. Patofisiologi malaria adalah multifaktorial dan mungkin berhubungan dengan hal-hal sebagai berikut ; penghancuran eritrosit, mediator endotoksin-makrofaik dan sekuestrasi parasit yang terinfeksi (Pribadi, 1998).

1.4.3. Etiologi

Secara parasitologi dikenal 4 genus *plasmodium* dengan karakteristik klinis yang berbeda bentuk demamnya, yaitu :

1. *Plasmodium vivax* , secara klinis dikenal juga sebagai malaria tertiana disebabkan serangan demamnya yang timbulnya 3 hari sekali.
2. *Plasmodium malariae*, secara klinis juga dikenal sebagai malaria quartana karena serangan demamnya yang timbul setiap 4 hari sekali.
3. *Plasmodium ovale*, secara klinis juga dikenal sebagai malaria ovale dengan pola demam tidak khas setiap 2-3 hari sekali.

4. *Plasmodium falcifarum*, secara klinis dikenal sebagai malaria tropikana atau malaria tertiana maligna sebab serangan demamnya yang biasanya timbul setiap 3 hari sekali dengan gejala yang lebih berat dibandingkan infeksi oleh jenis *plasmodium* lainnya.

Gambaran klinis demam yang berbeda-beda ini terjadi karena perbedaan masa inkubasi diantara setiap jenis plasmodium dalam tubuh manusia (Munthe, 2001).

1.4.4. Manifestasi Klinis

A. Manifestasi Umum

Keluhan prodromal dan gejala-gejala permulaan malaria sering tidak spesifik dan serupa dengan gejala yang terjadi pada penderita penyakit virus sistemik. Dengan demikian kelesuan malaise artralgia, mialgia, nyeri kepala, nyeri pinggang dan perut tidak enak, serta demam ringan seperti gejala pilek sering merupakan gejala pertama yang dialami penderita (Purnawan, 2000).

Setelah itu timbul gejala-gejala umum malaria yang dikenal sebagai gejala klasik yaitu terjadinya "Trias malaria" (*malaria proxym*) secara berurutan: periode dingin, periode panas (dapat sampai 40°C atau lebih), dan periode berkeringat (Harijanto, 200).

Penghancuran sel-sel darah merah mengakibatkan penderita menjadi anemis, hati dan limpa membesar, sumbatan-sumbatan pada pembuluh kapiler darah yang dapat menyebabkan kerusakan pada organ yang sangat sensitif terhadap kelangkaan sel-sel darah merah.

B. Manifestasi Klinis Malaria berat

Manifestasi Malaria berat bervariasi, dari kelainan kesadaran sampai gangguan organ-organ tertentu dan gangguan metabolisme. Manifestasi ini dapat berbeda menurut kategori umur (anak/dewasa) pada daerah tertentu berdasarkan endemisitas setempat. Manifestasi klinik malaria berat dapat berupa : Malaria serebral, gagal ginjal akut, kelainan hati/malaria biliosa, hipoglikemia, malaria haemoglobinuria (*blackwater fever*), malaria algid (syok vaskuler), edema paru, DIC, hiperparasitemia (hitung parasit >5%), manifestasi gastrointestinal, hipernatremia, asidosis metabolik dan gangguan metabolik lainnya, hiperpiremi/hipertermi, anemia, ruptur limpa, sepsis, dan kelainan neuropsikiatri.

I.4.5. Diagnosis

A. Diagnosis klinis

Pada pemeriksaan gejala klinis, gejala umum yang ditemukan pada penderita, tanpa komplikasi dengan anamnesa : riwayat demam, menggigil atau perasaan dingin yang menyerang secara berkala atau hilang timbul, diikuti pusing atau sakit kepala, dan nyeri otot. Gejala-gejala seperti nyeri epigastrium, hepar membesar nyeri, lien membesar, demam, nadi cepat, muka merah dan delirium, bila muntah terjadi sewaktu demam. Pada anak-anak semakin muda usianya semakin tidak jelas gejalanya dan yang menonjol gejalanya adalah demam, anemia, muntah dan mencret. Sifat gejala yang tidak jelas juga ditemukan pada penderita kronis dewasa maupun anak-anak.

Didaerah endemis, malaria sering memberikan gejala klinis yang ringan dan jarang disertai menggigil sehingga mudah tersamar dengan penyakit lain. Dengan demikian perlu pemeriksaan laboratorium untuk memastikan diagnosis malaria (Sungkar dan Achmad, 1999). Selain itu, unsur terpenting untuk pertimbangan dalam mendiagnosa malaria adalah berdasarkan daerah endemik dan tidak endemik, yakni tinggi atau tidaknya insidensi malaria (WHO, 2000).

B. Diagnosis laboratorium

Peranan diagnosis laboratorium terutama untuk menunjang penanganan klinis. Diagnosis spesies yang akurat sangat penting dalam penanganan pasien, karena dapat menentukan obat atau kombinasi obat yang akan digunakan (Garcia dan Bruckner, 1996). Penunjang laboratorium adalah ; untuk diagnosis pada kegagalan obat, untuk penyakit berat dengan komplikasi, untuk mendeteksi penyakit tanpa penyulit di daerah tidak stabil atau daerah dengan transmisi rendah, dan penting untuk daerah yang ada infeksi *P. falcifarum* dan *P. vivax* sebab pengobatannya berbeda (Pribadi, 1998).

1. Diagnosis Mikroskopis Malaria

Dari sebagian besar kasus malaria, pemeriksaan mikroskopis sediaan darah perifer yang tebal dan tipis dapat ditemukan parasit malaria. Sediaan darah tebal lebih bermanfaat daripada lapisan tipis dalam mendeteksi densitas parasitemia yang rendah. Ditemukannya pigmen malaria pada leukosit polimorfonuklear (neutropil) mengindikasikan diagnosis malaria (WHO, 2000).

2. QBC (Semi quantitative Buffy Coat)

Prinsip dasarnya, tes flogorasi yaitu ...

yang dapat mengikat *acridine orange* akan mengidentifikasi eritrosit terinfeksi *plasmodium*.

3. Pemeriksaan *Immunoserologis*

Pemeriksaan *immunoserologis* didesain untuk identifikasi antibodi dan antigen spesifik terhadap parasit *plasmodium* atau eritrosit yang terinfeksi *plasmodium* dengan menggunakan teknik *radioimmunoassay* dan enzim *immunoassay*.

4. Pemeriksaan Biomolekuler

Pemeriksaan biomolekuler digunakan untuk mendeteksi DNA spesifik parasit/*plasmodium* dalam darah penderita. Tes ini menggunakan DNA lengkap (*entire genome probe*) caranya yaitu dengan melisiskan eritrosit penderita malaria untuk mendapatkan ekstrak DNA sebagai bahan pendeteksian nukleotid *plasmodium* malaria.

C. Diagnosis banding

Diagnosis banding malaria adalah: Sepsis karena bakteri, tifus abdominalis, virus misalnya *DHF*, meningitis, abses hati amubik, diare dengan demam misalnya pada tipus/paratipus, jaundice yaitu terjadinya jaundice bersama demam lebih mengarah kepada malaria karena pada hepatitis biasanya *jaundice* terjadi sesudah tidak ada lagi demam (Ambarita, 1999).

1.4.6. Terapi

Dalam terapi dilakukan pendekatan malaria sebagai penyakit yaitu untuk

parasit yaitu pendekatan malaria sebagai infeksi. Selain itu dalam terapinya tidak hanya dilakukan terapi kausal dengan obat anti malaria, tetapi juga terapi suportif atau simtomatik. Hal ini disebabkan malaria merupakan penyakit sistemik yang dapat menyerang organ otak, paru, hati, ginjal dan sebagainya yang perlu diperbaiki kelainan patofisiologinya. (Tjitra, 1994).

Sesuai dengan kemajuan dan perkembangan ilmu pengetahuan terutama mengenai patofisiologi malaria, maka terapi dilakukan dengan pendekatan pengobatan kausal, terapi suportif atau simtomatik dan terapi dengan pendekatan *molecular-based therapy*.

A. Terapi kausal

Dalam terapi kausal dikenal beberapa jenis terapi sesuai dengan tujuan dan latar belakangnya yaitu :

1. Terapi profilaksis

Terapi ini bertujuan untuk pencegahan terjadinya infeksi atau timbulnya gejala dan dikenal sebagai kemoprofilaksis. Pada prinsipnya bisa dikerjakan dengan dua cara yaitu; menghindari gigitan nyamuk *Anopheles* (vektor malaria), atau dengan menggunakan obat-obat antimalaria yang bersifat sporontosida atau skizontosida (kemoprofilaksis) (Sutisna, 2001).

Pada tahun 1986 WHO merekomendasikan bahwa wanita hamil, bayi dan anak-anak mutlak memerlukan kemoprofilaksis dengan menggunakan klorokuin sebagai upaya pencegahan efek samping dari malaria apabila mereka memasuki daerah malaria (Sutisna, 2001; Internet, 2001). Obat kemoprofilaksis dibagi

secara teratur selama mereka tinggal , mulai 2 minggu sebelum kunjungan dan berakhir 8 minggu sesudah meninggalkan daerah tersebut (Clyde, 2000).

2. Terapi malaria klinis

Terapi ini bertujuan untuk dapat menyembuhkan penderita dengan keluhan malaria secara klinis dan dikurangi penderitanya. Umumnya terapi ini menggunakan obat antimalaria yang bersifat skizontisida darah.

3. Terapi radikal

Dimaksudkan untuk memusnahkan parasit dalam fase eritrosit dan eksoeritrosit. Untuk ini digunakan kombinasi skizontosid darah dan jaringan. Tetapi sulit untuk mencapai penyembuhan radikal karena adanya *late tissue stage*, kecuali pada infeksi *P. falciparum* (Sukarban dan Zunilda, 1998).

4. Terapi malaria berat atau dengan komplikasi

Terapi dengan obat anti malaria pada malaria berat diperlukan obat dengan daya membunuh parasit secara cepat dan bertahan cukup lama didalam darah untuk dapat menurunkan derajat parasitemia. Oleh karena itu sering dipilih pemakaian obat parenteral yang berefek langsung dalam peredaran darah (Purnawan, 2000).

Idealnya obat anti malaria pada pemberian awalnya dapat diberikan secara infuse intravena dan setelah itu pemberiannya dapat digantikan secara oral dengan tepat. Dosis obat anti malaria yang diberikan harus sesuai dengan perhitungan berat badan pasien (mg/kg berat badan) (WHO, 2000). Selain itu obat malaria sebaiknya inemenuhi persyaratan : Obat mempunyai efek terhadap semua jenis dan stadia parasit menyembuhkan infeksi akut ma-

pemakaian mudah, harga terjangkau oleh seluruh lapisan penduduk dan mudah diperoleh, efek sampingan ringan dan toksisitas rendah (DEPKES RI, 1983).

Tabel : 1.1. Terapi malaria (Menurut Depkes RI)

Jenis terapi	Jenis Obat	Jumlah tablet per hari/tumur (tahun)				
		0-1	1-4	5-9	10-14	>15
Radikal	Untuk <i>P. falciparum</i> , <i>P. vivax</i> , <i>P. malariae</i>					
	A. Klorokuin dosis tunggal					
	- hari 1 dan hari 2	½	1	2	3	4
	- hari 3	¼	½	1	1½	2
	Primakuin dosis tunggal					
	- hari 1 s/d 3 untuk <i>p. falciparum</i>	-	¼	½	¾	1
	Hanya untuk <i>P. falciparum</i> dengan konfirmasi laboratorium di daerah resisten klorokuin					
B. 1) Sulfadoksin/pirimetamin dosis tunggal satu kali	-	¼	1½	2	3	
atau						
2) Kuinin, 7 hari berturut-turut	-	3x	3x	3x	3 x 2	
Primakuin dosis tunggal satu kali		½	1	1½	2	
Supresip atau presumtif	Untuk <i>P. falciparum</i> , <i>P. vivax</i> , <i>P. malariae</i> .					
	Klorokuin dosis tunggal satu kali	½	1	2	3	4
	Primakuin dosis tunggal hari 1 (hanya di daerah resisten klorokuin)	-	¼	1½	2	3
Profilaksis	A. Klorokuin 1 minggu sekali. Dimulai satu minggu sebelum masuk daerah malaridan diteruskan sampai 4 minggu setelah meninggalkan daerah tersebut.	¼	½	1	1½	2
	B. Di daerah resisten klorokuin : Sulfadoksin/pirimetamin 1 minggu sekali Klorokuin tetap diberikan untuk mencegah <i>P. vivax</i> dan <i>P. malariae</i> .	- ¼	¼	1	¾	1 2

Sumber: Mansjoer, dkk., 1999.

B. Terapi Suportif atau Simtomatik

Terapi suportif pada penderita malaria terutama malaria berat harus pula segera diberikan untuk memperbaiki fungsi organ yang mengalami gangguan.

Tindakan yang dilakukan sesuai dengan manifestasi klinisnya yaitu antara lain.

1. Anti kejang

Diberikan diazepam 0,2 mg/kgbb, intravena atau intramuskular, dan dapat diulangi 5-10 menit sampai kejang terkendali, atau Klorpromazin 50-100 mg intravena danat diulang setiap 4 jam. Pengobatan malaria merupakan

2. Mempertahankan keseimbangan cairan, elektrolit dan asam basa

Pemberian cairan sangat tergantung keadaan penderita, Cairan dapat diberikan baik melalui oral maupun intravena (cairan garam fisiologis : dekstrosa 5 % = 2 : 1). Rehidrasi peroral dapat diberikan melalui nasogastrik tube.

3. Menurunkan suhu tubuh

Jika hipertermia (suhu > 40 °C), dilakukan kompres dingin atau memberikan antipiretik, diperlukan tambahan cairan > 400 ml/hari untuk mengimbangi cairan yang hilang melalui keringat.

4. Pemberian oksigen

Diberikan kepada penderita yang mengalami kesulitan bernafas dan kesadaran menurun.

5. Transfusi darah

Indikasinya bila hemoglobin < 5 g% atau hematokrit < 15 g% dan jumlah eritrosit < 2 juta/mmk. Transfusi diberikan untuk mempertahankan agar Hb > 8 g% dan Ht > 20%, dilanjutkan dengan pemberian asam folat 5 mg selama 2-3 minggu.

6. Pemberian larutan glukosa

Pada penderita hipoglikemia diberikan larutan glukosa 50% intravena (=1,0 ml/kgbb) yang dilanjutkan dengan infuse cairan dekstrosa 10-20%. Pantau gula darah tiap 4-6 jam, bila gula darah berulang-ulang turun, pertimbangkan untuk memakai obat yang menekan produksi insulin, seperti glukagon, dizogsid, atau analog somatostatin (Mansjoer dkk.,1999), karena pada saat itu kadar insulin didapati meningkat dan biasanya pada malaria foliseraum (Zeller-

7. Dialisis

Dialisis dilakukan bila didapatkan gagal ginjal yang sulit diperbaiki, baik hemodialisis atau dialisi peritoneal (Mansjoer, 1999., Tjitra, 1996).

C. Terapi dengan Pendekatan *Molekuler-Based Therapy*

Terapi malaria dengan pendekatan molekuler-based therapy yaitu :

1. *Desferrioksamine*

Desferrioksamine adalah suatu iron chelator yang mempunyai peranan menghambat perkembangan *P. falcifarum* dalam eritrosit terutama pada stadium trofozoit lanjut dan skizon muda.

2. *Heparin*

Heparin adalah suatu antikoagulan yang mempunyai peranan menghambat dan mengganggu terjadinya roset (pelekatan antara eritrosit normal dengan satu atau lebih eritrosit yang terinfeksi parasit) dan menghambat masuknya merozoit kedalam eritrosit.

3. *Pentoksifilin*

Pentoksifilin adalah *metilsantin* yang dapat menghambat pembentukan *TNF*. Pada malaria *pentoksifilin* bersama obat antimalaria memberikan hasil yang sangat baik.

4. *Interferon- γ (IFN- γ)*

Pada infeksi malaria, *IFN- γ* menghambat perkembangan parasit pada stadium eksoeritrositer, selain itu juga dikenal sebagai salah satu produk sitokin pada infeksi malaria (Tjitra 1996)

1.4.7. Prognosis

Malaria vivaks, prognosis biasanya baik, tidak menyebabkan kematian. Jika tidak mendapat terapi, serangan pertama dapat berlangsung selama 2 bulan atau lebih. Malaria malariae, jika tidak diobati maka infeksi dapat berlangsung sangat lama. Malaria ovale dapat sembuh sendiri tanpa terapi. Malaria falsifarum dapat menimbulkan komplikasi yang menyebabkan kematian (Mansjoer dkk. 1999).

Pada malaria berat prognosis tergantung dari kecepatan penderita untuk mendapatkan diagnosa yang tepat dan penanganan yang akurat. Mortalitasnya tergantung dari jenis organ dan berbanding lurus dengan jumlah organ yang terlibat dalam komplikasi (Hariyanto, 2000).

Indikator utama prognosis buruk pasien malaria berat pada anak dan dewasa seperti tabel 1.2. di bawah ini :

Tabel 1.2. Indikator prognosis buruk pada penderita malaria

Klinik	Indikator	
	Laboratorium	
Umur < 3 th	Hematokrit <15%	Hiperparasitemia (>250.000/µl atau 5%)
Koma yang lama	Hemoglobin <5%	↑ enzim serum >3kali lipat (aminotransferase)
Mengalami atau pernah kejang	Glukosa darah <40mg/dl	Pemeriksaan darah tepi leukosit pnn >12.000/µl
Reflek kornea negatif	Perifer skizontemia	↑ asam laktat vena 5mmol/l
Opistotonos	Urea darah >60mg/dl	Pigmen parasit matur (20% dar parasit)
Distungsi organ (gagal ginjal, dll.)	Kreatinin serum >3mg/dl	Konsentrasi TNF plasma sangat tinggi
Respiratory distress (nsidosis)	↑ plasma 5'-nukleotidase	High CSF lactic acid (6mmol/l) & low CSF glukose
Papiloedema dan/atau edema retina	Rendah anti trombin III	Pemeriksaan darah tepi leukosit pnn berpigmen malaria >15%
Kollap sirkulasi		