

BAB II

TINJUAN PUSTAKA

2.1. Penyakit Malaria

2.1.1. Definisi

Di Indonesia spesies yang banyak menularkan malaria antara lain adalah *Anopheles sundaicus*, *Anopheles balabasensis*, *Anopheles minimus*, *Anopheles barbirostris*, *Anopheles punctulatus*, *Anopheles farauti*, *Anopheles karwari*. Selain melalui nyamuk, penularan dapat pula melalui transfusi darah, cara penularan lain yang pernah dilaporkan adalah secara *intrauterin* kepada janin yang dikandung oleh ibu yang menderita malaria (Sucipto, 2015).

Malaria adalah penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh parasit dari genus plasmodium, yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina dengan gambaran penyakit berupa demam yang sering periodik, anemia, pembesaran limpa dan berbagai kumpulan gejala oleh karena pengaruhnya pada beberapa organ misalnya otak, hati dan ginjal (Prabowo, 2004).

2.1.2. Penularan Malaria

Secara umum, setiap orang dapat terinfeksi malaria, tetapi ada beberapa orang yang memiliki kekebalan terhadap parasit malaria, baik yang bersifat bawaan/alamiah maupun didapat. Orang yang paling berisiko terinfeksi malaria adalah anak balita, wanita hamil, serta penduduk nonimun yang mengunjungi daerah endemis malaria, seperti para pengunjung, transmigran, dan wisatawan. Menurut Prabowo (2004) penyakit malaria ditularkan melalui dua cara, yaitu alamiah dan nonalamiah. Penularan secara alamiah adalah melalui gigitan nyamuk

Anopheles sp yang mengandung parasit malaria dan nonalamiah jika bukan melalui gigitan nyamuk *Anopheles sp*. Berikut beberapa penularan malaria secara nonalamiah :

a. Malaria bawaan (kongenital)

Malaria kongenital adalah malaria pada bayi yang baru dilahirkan karena ibunya menderita malaria. Penularannya terjadi karena adanya kelainan pada sawar plasenta (selaput yang melindungi plasenta) sehingga tidak ada penghalang infeksi dari ibu kepada janinnya. Selain melalui plasenta, penularan dari ibu kepada bayinya yang dapat melalui tali pusat. Gejala pada bayi yang baru lahir berupa demam, iritabilitas (mudah terangsang sehingga sering menangis/rewel), pembesaran hati dan limpa, anemia, tidak mau makan atau minum, serta kuning pada kulit dan selaput lendir. Keadaan ini harus dibedakan dengan infeksi kongenital lainnya, seperti toxoplasma, rubella, sifilis kongenital dan anemia hemolitik. Pembuktian pasti dilakukan dengan deteksi parasit malaria pada darah bayi.

b. Penularan mekanik

Transfusi malaria adalah infeksi malaria yang ditularkan melalui transfusi darah dari donor yang terinfeksi malaria, pemakaian jarum suntik secara bersamaan pada pecandu narkoba, atau melalui transplantasi organ. Penularan melalui jarum suntik banyak terjadi pada para pecandu obat bius yang menggunakan jarum suntik yang tidak steril. Parasit malaria dapat hidup selama tujuh hari dalam darah donor. Biasanya, masa inkubasi transfusi malaria lebih singkat dibandingkan infeksi malaria secara alamiah.

2.1.3. Faktor-faktor yang Berperan dalam Terjadinya Malaria

Endemisitas malaria, dikenal tiga faktor utama yang mempengaruhinya yaitu faktor agent (spesies *Plasmodium sp*), host (manusia yang terinfeksi) dan lingkungan.

a. Agent

Agent penyebab malaria adalah makhluk hidup genus *Plasmodia*, Famili *Plasmodiidae* dari Ordo *Coccidiidae*. Sampai saat ini Indonesia dikenal empat spesies malaria pada manusia, yaitu:

1. *Plasmodium falciparum*, penyebab penyakit tropika yang sering menyebabkan malaria berat atau malaria otak yang fatal, gejala serangannya timbul berselang setiap 2 hari (48 jam) sekali.
2. *Plasmodium vivax*, penyebab penyakit malaria tertiana yang gejala serangannya timbul berselang setiap 3 hari.
3. *Plasmodium malariae*, penyebab penyakit malaria quartana yang gejala serangannya timbul berselang setiap 4 hari.
4. *Plasmodium ovale*, jenis ini jarang ditemui di Indonesia, banyak dijumpai di Afrika dan Pasifik Barat.

Keempat jenis *Plasmodium sp* sudah ada di Indonesia saat, tetapi yang tetapi yang paling sering ditemukan dan menimbulkan penyakit adalah *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax*. *Plasmodium falciparum* paling sering memberikan gejala yang berat sampai menimbulkan kematian, disamping seringkali resisten terhadap obat malaria (Sucipto, 2015).

b. Host

Banyak faktor dan host yang mempengaruhi endemisitas malaria. Suku bangsa dianggap sebagai faktor host. Di Afrika pernah dikenal adanya *band of malaria* yaitu daerah tropical Afrika yang dihuni oleh suku bangsa Afrika tertentu yang banyak menderita malaria. Saat itu diperkirakan bahwa ras atau suku bangsa memegang peranan dalam penentuan endemisitas malaria, namun sekarang band tersebut tidak ada lagi. Selain suku bangsa imunitas dianggap sebagai faktor penentu pula. Kepadatan parasit malaria pada bayi ternyata lebih rendah dari pada masa anak-anak. Hal ini disebabkan karena imunitas pada bayi masih diperoleh dari ibunya. Lambat laun imunitas tadi menurun seiring dengan usia, sehingga pada masa anak-anak imunitasnya sudah sangat rendah, sehingga bila anak tadi terinfeksi malaria maka dapat dipastikan bahwa kepadatan parasitnya akan tinggi (Sucipto, 2015).

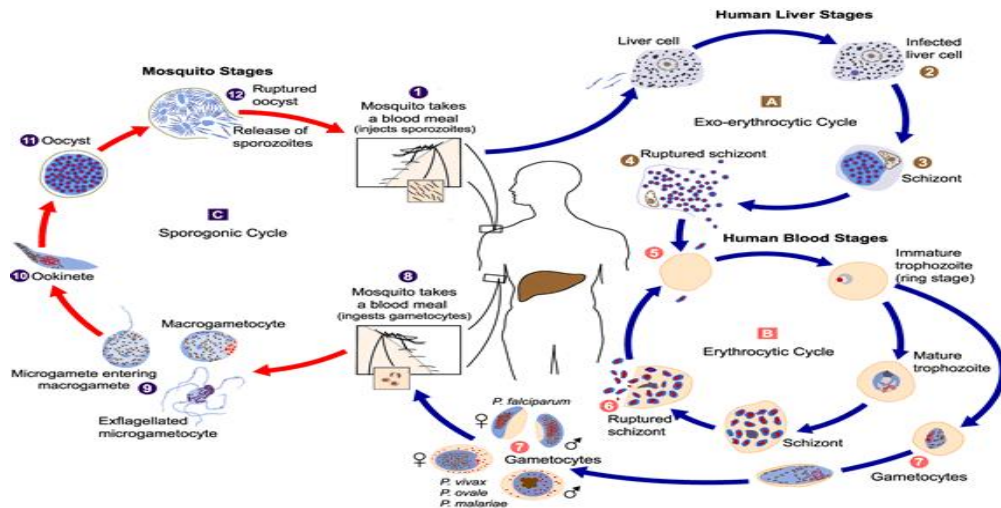
c. Lingkungan

Faktor lingkungan sangat berpengaruh terhadap agent dan host, didalam kondisi yang serasi maka peranan agent dan host akan semakin meningkat dan berarti pula semakin meningkat potensi alias terjadinya penyakit. Adanya danau air payau, genangan air hutan, persawahan, tambak ikan, pembukaan hutan dan pertambangan suatu daerah akan meningkatkan timbulnya penyakit malaria karena tempat-tempat tersebut merupakan tempat perindukan nyamuk malaria, yang termasuk faktor lingkungan yaitu lingkungan fisik (suhu udara, kelembaban udara, hujan, angin, sinar matahari, arus air), lingkungan kimiawi

(*Anopheles sundaicus*, *Anopheles subpictus*), lingkungan biologi dan lingkungan sosial budaya (Sucipto, 2015).

2.2. *Plasmodium falciparum*

2.2.1. Daur Hidup *Plasmodium falciparum*



Gambar 1. Ciri siklus hidup plasmodium (Dikutip CDC, 2010)

Sebagaimana makhluk hidup lainnya, plasmodium juga melakukan proses kehidupan yang meliputi metabolisme (pertukaran zat), pertumbuhan, pergerakan, berkembang biak dan mempunyai reaksi terhadap rangsangan. Dalam berkembang biak, *Plasmodium sp* mempunyai dua cara menurut Hakim 2011, yaitu:

a. Siklus seksual

Pembiakan ini terjadi di dalam tubuh nyamuk melalui proses *sporogoni*. Bila *mikrogametosit* (sel jantan) dan *makrogametosit* (sel betina) terhisap oleh vektor bersama darah penderita, maka proses perkawinan antara kedua sel kelamin itu akan terjadi, dari proses ini akan terbentuk *zigot* yang kemudian akan berubah menjadi *ookinet* dan selanjutnya menjadi *ookista*, terakhir *ookista* pecah dan

membentuk *sporozoit* yang tinggal dalam kelenjar ludah vektor. Perubahan dari *mikrogametosit* dan *makrogametosit* sampai menjadi *sporozoit* di dalam kelenjar ludah vektor disebut masa tunas ekstrinsik atau siklus *sporogoni*. Jumlah *sporokista* pada setiap *ookista* dan lamanya siklus *sporogoni*, pada masing-masing spesies plasmodium adalah berbeda. Jumlah *sporozoit Plasmodium falciparum* adalah 10-12 butir dan siklus *sporogoni* selama 10 hari.

b. Siklus aseksual

Pembiakan aseksual terjadi di dalam tubuh manusia melalui proses *schizogoni* yang terjadi melalui proses pembelahan sel secara ganda. Inti *tropozoit* dewasa membelah menjadi 2, 4, 8 dan seterusnya sampai batas tertentu tergantung pada spesies plasmodiumnya. Bila pembelahan inti telah selesai, sitoplasma sel induk dibagi-bagi kepada setiap inti dan terjadi sel baru yang disebut *merozoit*.

Dengan adanya proses-proses pertumbuhan dan pembiakan aseksual di dalam sel darah merah manusia, maka dikenal ada tiga tingkatan (stadium) plasmodium yaitu (1). Stadium *tropozoit*, plasmodium ada dalam proses pertumbuhan, (2). stadium *schizon*, plasmodium ada dalam proses pembiakan, (3). stadium *gametosit*, plasmodium ada dalam proses pembentukan sel kelamin lam proses pembentukan sel kelamin. Karena dalam setiap stadium terjadi proses, maka morfologi parasit juga mengalami perubahan. Dengan demikian, maka dalam stadium itu sendiri terdapat tingkatan umur yaitu *tropozoit* muda, *tropozoit* setengah dewasa, *tropozoit* dewasa, *skizon* muda, *skizon* tua, *skizon* matang, *gametosit* muda, *gametosit* tua, dan *gametosit* matang.

Jumlah *merozoit* dan *schizon* yang dihasilkan oleh satu sel *sporozoit*, tidak sama pada masing-masing spesies plasmodium. Jumlah *merozoit Plasmodium falciparum* di dalam satu sel *skizon* dewasa sebanyak 32 dan lama siklusnya 24 jam, artinya reproduksi tinggi dan cepat sehingga kepadatan *tropozoit* pada darah sangat tinggi.

2.2.2. Perkembangan *Plasmodium falciparum* pada Nyamuk dan Manusia

Penderita malaria yang digigit oleh nyamuk (vektor), di samping darahnya yang terhisap ke dalam tubuh vektor, juga terbawa plasmodium dari berbagai stadium aseksual yang ada dalam sel darah yaitu stadium *tropozoit*, stadium *skizon*, dan stadium *gametosit*. Stadium *tropozoit* dan *skizon* bersama darah dicerna oleh vektor kemudian mati, sedangkan stadium *gametosit* terus hidup dan masuk ke dalam lambung nyamuk vektor, di dalam lambung, inti *mikrogametosit* membelah menjadi 4 sampai 8 buah yang masing-masing memiliki bentuk panjang seperti benang (flagel) dengan ukuran 20-25 μ , menonjol keluar dari sel induk, bergerak sebentar dan kemudian melepaskan diri. Proses ini (eksflagelasi) hanya berlangsung beberapa menit pada suhu yang optimal.

Flagel atau *mikrogametosit* kemudian mengalami proses pematangan (maturasi) kemudian mencari *makrogametosit* untuk melakukan perkawinan. Hasil perkawinan itu disebut *zigot*. Pada mulanya *zigot* hanya merupakan bentuk bulat yang tidak bergerak-gerak, tetapi dalam waktu 18-24 jam berubah menjadi bentuk panjang seperti cacing yang dapat bergerak dengan ukuran 8-24 μ yang disebut *ookinet*. *Oookinet* kemudian menembus dinding lambung melalui sel epitel ke permukaan luar lambung dan menjadi bentuk bulat yang disebut *ookista*.

Jumlah *ookista* pada dinding luar lambung nyamuk vektor berkisar antara beberapa buah sampai beberapa ratus buah. *Ookista* makin lama makin besar sehingga merupakan bulatan-bulatan semi transparan, berukuran 40-80 μ dan mengandung butir-butir pigmen. Bila *ookista* makin membesar dan intinya membelah-belah, pigmen tak tampak lagi. Inti yang sudah membelah kemudian dikelilingi oleh protoplasma dan merupakan bentuk-bentuk memanjang yang ujungnya runcing dengan inti di tengahnya. Bentuk ini disebut *sporozoit* dengan ukuran panjang 10-15 μ . *Ookista* kemudian pecah dan ribuan *sporozoit* keluar dan bergerak dalam rongga badan nyamuk vektor untuk mencapai kelenjar liur (ludah). Nyamuk yang mengandung *sporozoit* dalam kelenjar ludahnya, kalau menggigit manusia di samping mengeluarkan air ludahnya, *sporozoit* juga ikut terbawa masuk ke dalam tubuh manusia. Dalam tubuh manusia, *sporozoit* mengalami perkembangan sebagai berikut (Hakim, 2011):

a. Schizogoni

Sporozoit plasmodium dalam waktu 1/2-1 jam sudah masuk ke dalam jaringan hati. *Sporozoit* dari *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale* sebagian berubah menjadi *hypnosoit*, sebagian lagi berubah menjadi *schizon* hati. Sedangkan *sporozoit Plasmodium falcifarum* dan *Plasmodium malariae*, semuanya berubah menjadi *schizon* hati. *Hypnosoit plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale* sewaktu-waktu bisa berubah menjadi *schizon* hati. Karena itu untuk *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale* dikenal adanya rekurensi yaitu kambuh dalam jangka waktu panjang. *Schizon* hati mengandung ribuan *merozoit* yang akan pecah dan keluar dari jaringan hati untuk kemudian masing-masing

merozoit ini menginvasi sel darah merah. Fase masuknya *sporozoit* ke dalam jaringan hati sampai keluar lagi dalam bentuk *merozoit*, disebut fase *schizogoni* jaringan hati atau fase praeritrosit. Lamanya fase pra eritrosit dan besarnya *schizon* hati serta jumlah *merozoit* pada satu *schizon* hati, berbeda-beda untuk tiap spesies plasmodium.

b. Schizogoni eritrosit

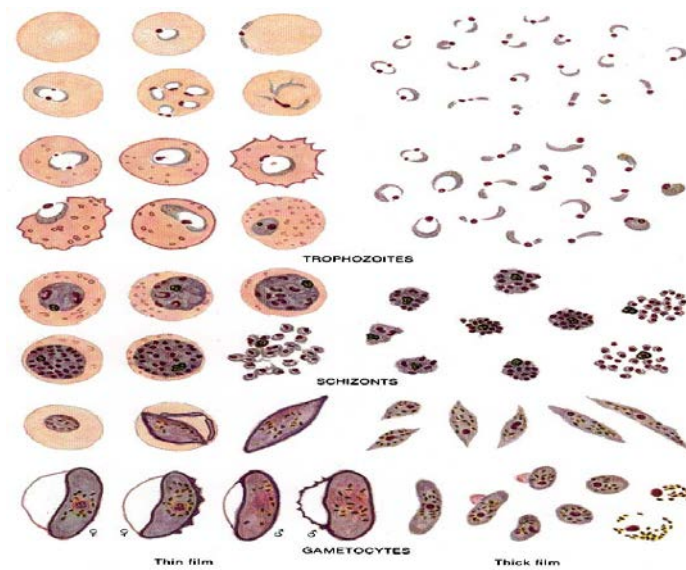
Merozoit yang telah masuk ke dalam sel darah merah, kemudian berubah menjadi bentuk *tropozoit*, yaitu *tropozoit* muda, *tropozoit* lanjut, dan *tropozoit* tua. *Tropozoit* ini selanjutnya membentuk *schizon* darah yang mengandung *merozoit* yaitu bentuk *schizon* muda, *schizon* tua, dan *schizon* matang. *Schizon* matang mengalami sporulasi yaitu melepaskan *merozoit* untuk kemudian menginvasi sel darah merah baru, siklus *schizogoni* eritrosit berulang kembali. Fase masuknya *merozoit* ke dalam sel darah merah sampai terbentuknya *merozoit* untuk menginvasi sel darah merah baru, disebut fase *schizogoni* eritrosit. Lamanya fase eritrosit dan jumlah *merozoit* dalam *schizon* hati.

Tabel 2. Masa inkubasi *Plasmodium falciparum* (Liwan, 2015)

Karakteristik	<i>Plasmodium falciparum</i>
Lama fase intrahepatik (hari)	5,5
Jumlah merozoit yang dilepaskan tiap hepatosit yang terinfeksi	30.000
Lama fase eritrosit (jam)	48
Sel darah merah yang diserang	Semua sel darah merah (100%)
Kemampuan relaps	Tidak
Masa inkubasi	9-14(12)

2.2.3. Morfologi Umum *Plasmodium falciparum*

Setiap siklus hidup plasmodium memiliki beberapa bentuk morfologi yang berbeda-beda pada tiap fasenya.



Gambar 2. *Plasmodium falciparum*

Bentuk trofozoit *Plasmodium* dibedakan atas *trofozoit* muda dan *trofozoit* lanjut. *Trofozoit* muda yang berbentuk cincin tampak berinti dan sebagian sitoplasma berada dibagian tepi dari satu eritrosit (*accolé* atau form *applique*) pada *Plasmodium falciparum*. Sering dijumpai infeksi lebih dari satu parasit dengan bintik kromatin ganda. *Trofozoit* lanjut pada spesies tersebut mengandung bintik-bintik maurer. Susunan *merozoit* tampak tidak teratur pada *Plasmodium falciparum*, dengan *skizon* berukuran 5 mikron dan mengandung *merozoit* yang susunannya tidak teratur. Ukuran eritrosit yang terinfeksi *Plasmodium* tersebut tidak membesar. Bentuk *gametosit* khas seperti pisang dengan ukuran panjang gametosit lebih besar dari ukuran diameter eritrosit (Sorontou, 2013).

2.2.4. Manifestasi Klinis Malaria Falciparum Tanpa Komplikasi

Perjalanan penyakit malaria terdiri dari serangan demam yang disertai oleh gejala lain diselingi oleh periode tanpa gejala. Gejala khas demamnya adalah perioditasnya. Masa tunas *intrinsic* malaria adalah waktu antara *sporozoit* masuk

dalam badan manusia sampai timbulnya gejala demam, biasanya berlangsung antara 8-37 hari, tergantung pada spesies parasit (terpendek untuk *Plasmodium falciparum*, terpanjang untuk *Plasmodium malariae*). Disamping itu juga tergantung pada cara infeksi, yang mungkin disebabkan oleh tusukan nyamuk atau secara induksi, misalnya melalui transfusi darah yang mengandung stadium aseksual. Masa prepaten berlangsung sejak saat infeksi sampai ditemukan parasit malaria dalam darah untuk pertama kali, karena jumlah parasit telah melewati ambang mikroskopis. Masa tunas *intrinsik* parasit malaria yang ditularkan oleh nyamuk kepada manusia adalah 12 hari untuk malaria *falciparum* (Gandahusada *et al*, 1998).

Demam pada infeksi malaria, demam secara periodik berhubungan dengan waktu pecahnya sejumlah *skizon* matang dan keluarnya *merozoit* yang masuk dalam aliran darah. Serangan demam malaria biasanya dimulai dengan gejala prodromal, yaitu lesu, sakit kepala, tidak ada nafsu makan, kadang disertai mual dan muntah, serangan demam yang khas terdiri dari beberapa stadium:

a. Periode dingin

Mulai menggigil, kulit dingin dan kering, penderita sering membungkus diri dengan selimut atau sarung dan pada saat menggigil sering seluruh tubuh bergetar dan gigi gemertak, pucat sampai sianosis seperti orang kedinginan, pada anak bisa terjadi kejang. Periode ini berlangsung 15–60 menit diikuti dengan meningkatnya temperatur.

b. Periode panas

Muka penderita merah, kulit panas dan kering, nadi cepat dan panas badan tetap tinggi dapat sampai 40° C atau lebih. Periode ini lebih lama dapat sampai 2 jam atau lebih, seiring dengan irama siklus eritrositik kemudian diikuti keadaan berkeringat.

c. Periode berkeringat

Penderita berkeringat mulai dari temporal, diikuti seluruh tubuh, sampai basah, temperatur turun drastis, penderita merasa capek dan sering tertidur dengan nyenyak dan setelah bangun tidak ada keluhan kecuali badan lemah. Stadium ini berlangsung 2- 4 jam, pada pasien-pasien yang tinggal di daerah endemis malaria, gejala tersebut tidak khas oleh karena penderita telah mengalami semi-imun. Lebih sering dialami pada malaria klasik, yaitu penderita yang berasal dari daerah non-endemik atau yang baru pertama kali menderita malaria. Seluruh rangkaian Trias Malaria berlangsung \pm 6- 10 jam.

Beberapa keadaan klinik dalam perjalanan infeksi malaria ialah (Mutiah, 2012):

a. Serangan primer

Keadaan mulai dari akhir masa inkubasi dan mulai terjadi serangan paroksismal yang dapat pendek atau panjang tergantung dari multiplikasi parasit dan keadaan immunitas penderita.

b. Periode latent

Periode tanpa gejala dan tanpa parasitemia selama terjadinya infeksi malaria, biasanya terjadi diantara dua keadaan paroksismal.

c. *Recrudescence*

Berulangnya gejala klinik dan parasitemia dalam masa 8 minggu sesudah berakhirnya serangan primer yang berasal dari stadium eritrositer aseksual yang perisisten. Dapat terjadi berupa berulangnya gejala klinik sesudah periode laten dari serangan primer. Hal ini terjadi pada *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium malariae*, yaitu spesies yang tidak mempunyai stadium hipnozoit, disebut juga short term relapse.

d. *Recurrence*

Berulangnya gejala klinik atau parasitemia setelah 24 minggu berakhirnya serangan primer. Terjadi disebabkan adanya merozoit yang berasal dari stadium hipnozoit hati yang aktif kembali.

2.2.5. Manifestasi Klinis Malaria Falciparum Komplikasi

Pada gejala malaria berat ini pada umumnya sama dengan gejala malaria klinis ringan, tetapi disertai dengan salah satu gejala seperti gangguan kesadaran, kejang, mata kuning dan tubuh kuning adanya pendarahan hidung, warna urine seperti teh, kondisi tubuh yang lemah, naapas sesak, gagal ginjal akut, oedem paru akut.

Masa tunas intrinsik malaria *falciparum* berlangsung 9-14 hari. Penyakit mulai dengan sakit kepala, punggung dan *ekstremitas*, perasaan dingin, mual, muntah atau diare ringan. Demam mungkin tidak ada atau ringan dan penderita tidak tampak sakit. Penyakit berlangsung terus, sakit kepala, punggung dan *ekstremitas* lebu hebat dan keadaan umum makin memburuk. Pada stadium ini penderita tampak gelisah. Demam tidak teratur dan tidak menunjukkan perioditas

yang jelas. Keringat keluar banyak walaupun demamnya tidak tinggi, nadi dan napas menjadi cepat, mual muntah dan diare menjadi lebih hebat kadang disertai batuk oleh karena kelainan pada paru-paru, limpa membesar dan lembek pada perabaan. Hati membesar, ada anemia ringan dan lekopenia dengan monositosis serta trombositopenia (Susanto *et al*, 2008).

Malaria falciparum adalah penyakit dengan *Plasmodium falciparum* stadium aseksual dalam darahnya, disertai salah satu bentuk gejala klinis tersebut adalah malaria otak dengan koma, anemia normositik berat, gagal ginjal, edema paru, hipoglikemia, syok, pendarahan spontan, kejang umum yang berulang, penderita sangat lemah dan hiperparasitemia (WHO, 1990).

Malaria otak merupakan penyulit yang menyebabkan kematian tertinggi 80% bila dibandingkan dengan malaria berat lainnya. Gejala klinis dimulai dengan cara lambat atau mendadak setelah gejala permulaan. Sakit kepala dan rasa ngantuk disusul dengan gangguan kesadaran, kelainan syaraf dan kejang-kejang yang bersifat menyeluruh. Gejala neurologi yang timbul dapat menyerupai antara lain meningitis, epilepsi, delirium akut, intoksikasi, sangat panas (*heat stroke*). Pada orang dewasa, koma timbul beberapa hari setelah demam, pada orang dewasa non imun dapat timbul lebih cepat. Pada anak koma timbul kurang dua hari setelah demam yang didahului dengan kejang-kejang dan dilanjutkan dengan penurunan kesadaran yang disebut koma adalah bila dalam waktu kira-kira 30 menit penderita tidak memberikan respon motorik atau verbal. Derajat penurunan kesadaran pada koma dapat diukur dengan *Glasgow Coma Scale* (Susanto *et al*, 2008).

Berikut adalah komplikasi malaria berat (Prabowo, 2004) :

a. Malaria serebral

Malaria serebral adalah malaria *falciparum* yang disertai kejang-kejang dan koma, tanpa penyebab lain dari koma. Malaria serebral merupakan komplikasi yang paling sering menimbulkan kematian. Penyebabnya adalah sumbatan kapiler pembuluh darah merah yang mengandung parasit malaria sehingga otak kekurangan oksigen (anoksia otak). Gejala dapat timbul secara lambat atau mendadak. Biasanya didahului oleh sakit kepala dan rasa mengantuk, disusul dengan gangguan kesadaran, kelainan saraf dan kejang-kejang. Gangguan penurunan tingkat kesadaran bisa berupa gangguan ringan (seperti apatis, somnolen, delirium dan perubahan tingkah laku) sampai berat (berupa keadaan koma yang tidak bisa dibangunkan). Biasanya, koma pada anak berlangsung 1 hari, sedangkan pada orang dewasa 2-3 hari.

b. Gagal ginjal akut

Pada malaria *falciparum* yang berat, kelainan fungsi ginjal sering terjadi pada orang dewasa jarang pada anak-anak. Angka kematian pada malaria berat dengan gangguan fungsi ginjal dapat mencapai 45% dibandingkan tanpa kelainan fungsi ginjal yang hanya 10%. Diduga gangguan pada ginjal diakibatkan oleh sumbatan pada kapiler darah ginjal oleh parasit malaria sehingga menyebabkan penurunan aliran darah ke ginjal, akibatnya terjadi penurunan filtrasi pada glomerulus ginjal. Komplikasi gagal ginjal akut dapat menimbulkan asidosis metabolik, hiperurisemia (peningkatan kadar asam urat dalam darah), gagal

jantung kongestif, aritmia jantung (gangguan irama jantung) dan perikarditis (peradangan pada perikardium jantung).

c. Demam kencing hitam (*black water fever*)

Black water fever adalah sindroma dengan gejala serangan akut, berupa demam, menggigil, penurunan tekanan darah, hemolisis (penghancuran sel darah merah) intravaskuler, hemoglobinuria (terdapatnya darah dalam urine) dan gagal ginjal. Namun parasit malaria yang dijumpai dalam darah hanya sedikit. Penderita adalah orang yang tidak kebal malaria, yang terinfeksi *Plasmodium falciparum* secara berulang-ulang dan pernah mendapat pengobatan dengan kina secara tidak teratur, biasanya penderita mengeluh nyeri pinggang, muntah, diare, gangguan berkemih dan kencing yang berwarna hitam.

d. Anemia berat

Anemia berat timbul karena penghancuran sel darah merah yang cepat dan hebat. Anemia berat lebih sering dijumpai pada penderita anak-anak. Pada 30% kasus malaria dengan anemia diperlukan transfusi darah. Anemia berat sering memberikan gejala serebral, seperti tampak bingung, kesadaran menurun sampai koma, serta gejala-gejala gangguan jantung paru. Anemia paling berat adalah yang disebabkan oleh *Plasmodium falciparum*.

e. Gangguan fungsi hati

Pada gangguan fungsi hati akibat infeksi malaria *falciparum*, timbul ikterus (kuning pada kulit, selaput lendir, mata dan mukosa) akibat peningkatan kadar bilirubin dalam darah. Jika gangguan fungsi hati disertai dengan gangguan organ vital lain seperti gagal ginjal akut maka prognosinya lebih buruk. Gangguan

fungsi hati dapat menyebabkan hipoglikemia, asidosis metabolik dan gangguan metabolisme obat di dalam tubuh.

f. Komplikasi lain

Malaria berat juga dapat menimbulkan komplikasi lainnya seperti edema paru, pendarahan spontan, hiperpireksia (suhu tubuh diatas 41°C) dan sepsis (reaksi inflamasi yang mengenai seluruh tubuh).

Tabel 3. Manifestasi malaria berat pada anak dan dewasa: (Putra, 2011)

Manifestasi pada anak	Manifestasi pada dewasa
<ol style="list-style-type: none"> 1. koma (malaria serebral) 2. distres pernafasan 3. hipoglikemi (sebelum terapi kina) 4. anemia berat 5. kejang umum yang berulang 6. asidosis metabolik 7. kolaps sirkulasi, syok hipovolemia, hipotensi (tek.sistolik <41 C) 8. gangguan kesadaran selain koma 9. kelemahan (severe prostration) 10. hiperparasitemia 11. ikterus 12. hiperpireksia (suhu >41 C) 13. hemoglobinuria (blackwaterfever) 14. perdarahan spontan 15. gagal ginjal 	<ol style="list-style-type: none"> 1. koma (malaria serebral) 2. gagal ginjal akut 3. edem paru, termasuk ARDS 4. hipoglikemi (umumnya sesudah terapi kina) 5. anemia berat (5%) 6. kejang umum yang berulang 7. asidosis metabolik 8. kolaps sirkulasi, syok 9. hipovolemia, hipotensi 10. perdarahan spontan 11. gangguan kesadaran selain koma 12. hemoglobinuria (blackwaterfever) 13. hiperparasitemia (>5%) 14. ikterus (bilirubin total >3mg%) 15. hiperpireksia (suhu >4 C)
<p>komplikasi terbanyak :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. hipoglikemi 2. anemia 	<p>komplikasi yang lebih sering :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. gagal ginjal akut 2. edem paru 3. malaria serebral 4. ikterus

2.3. Diagnosis Malaria

Diagnostik malaria sebagaimana penyakit pada umumnya didasarkan pada gejala klinis, penemuan fisik, pemeriksaan laboratorium darah dan uji imunoserologis. Ada dua cara diagnostik yang diperlukan untuk menentukan seseorang itu positif malaria atau tidak yaitu pemeriksaan darah tepi (tipis/tebal) dengan mikroskop dan deteksi antigen (Harijanto, 2010).

Meskipun sangat sederhana pemeriksaan darah tepi dengan mikroskop merupakan *gold standard* dan menjadi pemeriksaan terpenting yang tidak boleh dilupakan. Interpretasi yang didapat dari hasil pemeriksaan darah tepi adalah jenis dan kepadatan parasit.

Pembagian diagnosis malaria pada umumnya (Suparman *et al*, 2004)

1. Diagnosis klinis (tanpa pemeriksaan laboratorium) :

a. Malaria klinis ringan atau tanpa komplikasi pada anamnesis:

1. Harus dicurigai malaria pada seseorang yang berasal dari daerah endemis malaria dengan demam akut dalam segala bentuk, dengan/tanpa gejala-gejala lain.
2. Adanya riwayat perjalanan ke daerah endemis malaria dalam 2 minggu terakhir.
3. Riwayat tinggal di daerah malaria.
4. Riwayat pernah mendapat pengobatan malaria.

b. Malaria klinis ringan atau tanpa komplikasi pada pemeriksaan fisik:

1. Temperatur $> 37^{\circ}\text{C}$.
2. Dapat ditemukan pembesaran limpa.
3. Dapat ditemukan anemia.
4. Gejala klasik malaria yang khas terdiri dari 3 stadium yang berurutan, yaitu menggigil (15 – 60 menit), demam (2-6 jam), berkeringat (2-4 jam).

Di daerah endemis malaria, di mana penderita telah mempunyai imunitas terhadap malaria, gejala klasik di atas tidak timbul berurutan, bahkan tidak semua gejala

tersebut dapat ditemukan. Selain gejala klasik diatas, dapat juga disertai gejala lain atau gejala khas setempat, seperti lemas, sakit kepala, myalgia, sakit perut, mual/muntah,dan diare.

c. Malaria berat dengan komplikasi

Malaria berat atau severe malaria atau complicated malaria adalah bentuk malaria *falciparum* yang serius dan berbahaya, yang memerlukan penanganan segera dan intensif. Oleh karena itu pengenalan tanda-tanda dan gejala-gejala malaria berat sangat penting diketahui bagi unit pelayanan kesehatan untuk menurunkan mortalitas malaria. Beberapa penyakit penting yang mirip dengan malaria berat adalah meningitis, ensefalitis, septikemia, demam typhoid, infeksi viral. Hal ini menyebabkan pemeriksaan laboratorium sangat dibutuhkan untuk menambah kekuatan diagnosis. WHO mendefinisikan malaria berat sebagai ditemukannya *Plasmodium falciparum* bentuk aseksual dengan satu atau beberapa komplikasi atau manifestasi klinik berat, yaitu :

1. Gangguan kesadaran sampai koma (malaria serebral).
2. Anemia berat (Hb < 5 g%, Ht < 15 %).
3. Hipoglikemia (kadar gula darah < 40 mg%).
4. Udem paru / ARDS.
5. Kolaps sirkulasi, syok, hipotensi (tek. Sistolik < 70 mm Hg pada dewasa dan < 50 mmHg pada anak-anak), algid malaria dan septikemia.
6. Gagal ginjal akut (ARF).

7. Ikterus (bilirubin > 3 mg%).
8. Kejang umum berulang (> 3 x/24 jam).
9. Asidosis metabolik.
10. Gangguan keseimbangan cairan, elektrolit & asam-basa.
11. Perdarahan abnormal dan gangguan pembekuan darah.
12. Hemoglobinuria
13. Kelemahan yang sangat (*severe prostration*)
14. Hiperparasitemia
15. Hiperpireksia (Suhu > 40° C) Seorang penderita malaria falsiparum tanpa komplikasi (*uncomplicated*) dapat menjadi berat kalau tidak diobati secara dini dan semestinya.

Oleh karena itu penderita yang dicurigai menderita malaria berat harus segera dirujuk untuk mendapatkan kepastian diagnosis secara mikroskopik dan penanganan lebih lanjut (Sorontou, 2013).

- d. Pemeriksaan mikroskopis, pemeriksaan sediaan darah tebal dan tipis untuk menentukan ada tidaknya parasit malaria (positif atau negatif), spesies dan stadium *Plasmodium sp*, kepadatan parasit.

- e. Pemeriksaan penunjang

Pemeriksaan penunjang lain untuk penderita malaria berat (Sorontou, 2016).

1. Hemoglobin dan hematokrit
2. Hitung jumlah leukosit dan trombosit

3. Pemeriksaan kimia darah, seperti glukosa, serum bilirubin, SGOT dan SGPT, alkali fosfate, albumin atau globulin, ureum, kreatinin, natrium dan kalium, analisis gas darah.
4. EKG
5. Foto toraks
6. Analisis cairan serebrospinalis
7. Biakan darah
8. Uji serologis IgG dan IgM

2.3.1. Pemeriksaan Darah Tepi dengan Mikroskop

a. Sediaan darah tipis

Kelebihan pada pembacaan pada sediaan ini, bentuk parasit plasmodium berada dalam eritrosit sehingga didapatkan bentuk parasit yang utuh dan morfologinya sempurna. Serta lebih mudah untuk menentukan spesies dan stadium parasit dan perubahan pada eritrosit yang dihinggapi parasit dapat dilihat jelas, kelemahan dari sediaan darah tipis yaitu kemungkinan ditemukan parasit lebih kecil karena volume darah yang digunakan relatif sedikit (Irianto, 2009).

b. Sediaan darah tebal

Pemeriksaan sediaan tetes tebal dimulai dengan melihat ada atau tidaknya parasit dan bila ditemukan parasit perlu ditentukan spesies stadiumnya. Sediaan tetes tebal dapat digunakan untuk memperkirakan besarnya densitas parasit. Densitas parasit adalah jumlah parasit yang tampak pada setiap lapang pandang mikroskop, kelemahan dari sediaan darah tebal bentuk parasit yang kurang lengkap morfologinya (Safar, 2009).

2.3.2. Perhitungan Parasit Malaria Falciparum pada Sediaan Darah

Pemeriksaan sediaan darah tebal dan tipis untuk menentukan (Sucipto, 2015):

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

a. Semi Kuantitatif

(-) : negatif (tidak ditemukan parasit dalam 100 LPB)

(+) : positif 1 (ditemukan 1-10 parasit dalam 100 LPB)

(++) : positif 2 (ditemukan 11-100 parasit dalam 100 LPB)

(+++): positif 3 (ditemukan 1-10 parasit dalam 1 LPB)

(++++): positif 4 (ditemukan >10 parasit dalam 1 LPB)

b. Kuantitatif

Sediaan darah tebal untuk menentukan densitas parasit yaitu dengan menghitung jumlah parasit permikroliter (μl) darah. Jumlah parasit permikroliter darah dapat dilakukan dengan menghitung jumlah parasit dan jumlah leukosit yang tampak. Bila setelah terhitung 200 leukosit ditemukan atau 10 lebih parasit maka perhitungan dapat dihentikan. Namun bila setelah terhitung 200 leukosit ditemukan 9 atau kurang parasit malaria, maka perhitungan dilanjutkan sampai 500 leukosit dan dicatat jumlah parasit yang ditemukan jumlah parasit permikroliter darah dihitung dengan rumus dibawah ini : (Sucipto, 2015).

$$\text{Jumlah parasit}/\mu\text{l} = \frac{\text{Jumlah parasit yang ditemukan}}{200 \text{ atau } 500} \times \text{jumlah leukosit}/\mu\text{l}$$

Bila tidak memiliki data pasien tentang jumlah leukosit permikroliter darah yang dipakai untuk menghitung jumlah parasit permikroliter darah adalah 8.000.

2.4. Pengobatan Malaria Falciparum

a. Kina

Kina merupakan obat anti malaria kelompok alkaloida kinkona yang bersifat skizontosida darah untuk semua jenis plasmodium manusia dan gametosida *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium malariae*. Obat ini merupakan obat anti malaria alternatif untuk pengobatan radikal malaria falciparum tanpa komplikasi yang resisten terhadap klorokuin dan sulfadoxin-pirimetamin (Zein, 2005).

Mekanisme kerja kina sebagai obat antimalaria belum jelas, kina dapat membentuk ikatan hidrogen dengan DNA yang akan menghambat sintesa protein sehingga pembelahan DNA dan perubahan menjadi RNA tidak terjadi. Di Indonesia obat ini tersedia dalam bentuk tablet kina sulfat untuk pemberian peroral pada pengobatan radikal malaria falciparum tanpa komplikasi. Satu tablet kina mengandung 220 mg kina sulfat. konsentrasi puncak di dalam plasma dicapai dalam waktu 1-3 jam setelah dosis pertama sedangkan konsentrasi di dalam eritrosit lebih kurang seperlima konsentrasi dalam plasma. Waktu paruh kina pada orang sehat adalah dalam 11 jam sedangkan penderita malaria tanpa komplikasi 16 jam dan setelah 48 jam konsentrasi kina dijumpai sangat sedikit sekali di dalam darah. Dosis kina sulfat untuk pengobatan radikal malaria falciparum tanpa komplikasi yang resistensi klorokuin dan sulfadoxin-pirimetamin (*multidrug*) adalah 10 mg/kg BB/dosis 3 kali sehari selama 7 hari dan beberapa kepustakaan menyatakan bahwa dosis kina untuk *Plasmodium falciparum* harus dengan dosis

yang cukup dan lebih besar dibanding strain lain, dimana kadarnya diperlukan sebesar 5 mg/L untuk membasmi parasit aseksual dalam darah sedang dengan konsentrasi kurang dari 2 mg/L efeknya sedikit sekali (Tjitra, 2000)

Di Afrika Clain *et al* melakukan penelitian dengan pemberian kina basa 8 mg/kg BB 3x sehari dengan masa pengobatan 2-10 hari, mereka tidak menemukan adanya perbedaan yang bermakna dalam hal efikasi pada pemakaian selama 3, 5 dan 7 hari dan dengan pemberian selama 5 hari mungkin dapat menyembuhkan semua jenis parasit *Plasmodium falciparum* yang sensitif terhadap kina. Bunnag *et al* menemukan angka penyembuhan kina hanya sekitar 70-75 % terhadap *Plasmodium falciparum* pada pemberian 7 hari, Pukrittayakamee *et al* menemukan penyembuhan 87% , Parola, *et al* menemukan angka penyembuhan 96,3%. Metger *et al* menemukan angka penyembuhan hanya 38% dengan dosis 12 mg/kgBB/12 jam selama 3 hari namun ada juga peneliti yang menemukan kegagalan pada pengobatan 4 hari dan hal ini timbul karena rendahnya kadar kina serta cepatnya kliren dari kina selama fase penyembuhan dari infeksi akut malaria.

Penambahan tetrasiklin pada kina dikatakan berpengaruh dalam memelihara kadar kina diatas *Minimal Inhibitory Concentration* (MIC) sehingga penyembuhan dapat mencapai 100%. Efek samping yang ditimbulkan berupa sinkonisme (ringan sampai sedang) dengan gejala telinga berdenging, sakit kepala, gangguan keseimbangan dan penglihatan kabur, pusing dan depresi dan efek samping ini sangat mengganggu terutama pada wanita sehingga obat kadang-kadang harus dihentikan walaupun sebenarnya hanya bersifat sementara dan menghilang bila obat dihentikan. Efek samping mulai muncul dengan dosis

harian 600-1500 mg/hari atau konsentrasi dalam plasma lebih dari 5 mg/L. Meskipun jarang, idiosinkrasi dapat juga terjadi setelah mendapat satu dosis pengobatan gejalanya adalah bercak-bercak pada kulit yang gatal sekali berbentuk urtikaria atau eritema, perdarahan subkutan dan submukosa, oedem pada kelopak mata, membrana mukosa atau paru-paru. Kadang-kadang timbul demam tanpa parasitemia bila pemakaian kina diteruskan, demam ini terjadi sesudah pengobatan dimulai dan berkurang 1-2 hari setelah pemakaian obat dihentikan. Keracunan akut dapat timbul bila terminum secara berlebihan gejala sinkonisme dapat terlihat berat dan yang menonjol adalah timbulnya muntah-muntah, penurunan tekanan darah yang mendadak akibat vasodilatasi perifer dan depresi otot jantung, timbul amliopia (pengecilan lapangan pandang) yang mendadak dalam waktu satu jam setelah keracunan, kadang-kadang timbul gangguan pendengaran dan tinitus yang berat, pernafasan jadi lambat dan dangkal hingga timbul sianosis dan kejang-kejang. Sedang pada keracunan kronis dapat timbul berupa ambliopia, dilatasi pupil bilateral, kelainan fundus, pengecilan pembuluh darah retina, mula-mula penglihatan menjadi kabur kemudian lapangan pandang mengecil dan akhirnya buta dan bisa juga terjadi gangguan pendengaran (Tarigan, 2003)

b. Artesunat

Obat ini larut dalam air tapi memiliki stabilitas rendah dalam larutan cair pada pH netral atau asam. Obat ini tersedia dalam bentuk tablet untuk pemberian peroral, dan dalam bentuk serbuk kering dalam ampul dengan pelarut 5% NaHCO₃ untuk pemberian secara paren. Artesunat merupakan obat antimalaria

yang bersifat skizontosida dan gametosida. Artesunat merupakan derivat dari artemisinin. Obat ini bekerja dengan cara menghambat enzim kalsium adenosin trifosfat. teral (intravena atau intramuskular).

Artesunat terikat sangat kuat dengan parasit pada membran eritrosit. Gugus fungsi yang bertanggung jawab pada aktifitas antimalaria dari artesunat ini adalah adanya ikatan endoperoksid. Dihasilkannya dengan oksigen aktif dari ikatan inilah yang membunuh parasit jika terakumulasi dalam sel eritrosit. Oksigen aktif ini juga menekan produksi atau aktifitas dari enzim antioksidan dalam eritrosit sehingga menyebabkan lisis pada sel parasit akibat adanya radikal bebas (Hardman *et all*, 2001)

c. Amodiaquin

Amodiaquin merupakan obat antimalaria golongan 4 aminokuinolin yang mempunyai struktur dan aktifitas yang sama dengan klorokuin. Obat ini mempunyai efek antipiretik dan antiinflamasi dan mempunyai efek skinzontosida. Obat ini tidak dianjurkan untuk pengobatan profilaksis kerna risiko efek samping yang besar. Amodiaquin tersedia dalam bentuk tablet dan sirup hidroksida atau klorohidrat untuk pemberian oral. Satu tablet amodiaquin mengandung 200mg atau 153mg basa amodiaquin klorohidrat, sedangkan 1ml sirup mengandung 10mg basa amodiaquin hidroklorida atau klorohidrat (Tjitra, 2000).

Dosis amodiaquin untuk pengobatan Obat ini tidak terlalu pahit sehingga memudahkan pemberian pada anak-anak dan juga dapat diberikan pada masa kehamilan. Efek samping yang dijumpai berupa mual, muntah, sakit perut, diare dan gatal-gatal. Sedangkan efek samping yang berat dapat menyebabkan hepatitis

toksik dan agranulositosis yang fatal sehingga obat ini tidak boleh diberikan pada penderita dengan gangguan fungsi hati, dan tidak digunakan untuk profilaksis. Efek samping yang pernah dilaporkan adalah gangguan saluran pencernaan berupa mual dan muntah, bercak merah dikulit, gatal-gatal dan rambut rontok.

a. Pengobatan malaria falciparum tanpa komplikasi (Putra, 2011)

Bila pada pemeriksaan laboratorium sediaan darah ditemukan *Plasmodium falciparum*, maka obat pilihan yang digunakan adalah :

Tabel 4. Pengobatan lini pertama malaria falciparum tanpa komplikasi : tablet atresunat + tablet amodiakuin + tablet primaquin

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet per hari menurut kelompok umur					
		0-2 bln	2-11 bln	1-4 thn	5-9 thn	10-14 thn	>15 thn
H1	Artesunate	¼	½	1	2	3	4
	Amodiaquin	¼	½	1	2	3	4
	Primaquin	*)	*)	¾	1½	2	2-3
H2	Artesunate	¼	½	1	2	3	4
	Amodiaquin	¼	½	1	2	3	4
H3	Artesunate	¼	½	1	2	3	4
	Amodiaquin	¼	½	1	2	3	4

Komposisi obat :

1. Artesunat : 50 mg/ tablet
2. Amodiaquin : 200 mg/ tablet- 153 mg
3. Amodiaquin base / tablet.

Dosis pada tablet diatas merupakan perhitungan kasar bila penderita tidak ditimbang berat badannya. Dosis yang dikombinasi berdasarkan berat badan adalah : atresunat : 4 mg/kg BB dosis tunggal/hari/oral diberikan pada hari pertama dan kedua serta hari ketiga ditambah amodiakuin : 25 mg basa/kg BB selama 3 hari dengan pembagian dosis : 10 mg basa/kg BB/ hari/ oral pada hari pertama dan hari kedua, serta 5 mg basa/kgBB/oral pada hari ketiga.

Bila terjadi gagal pengobatan lini pertama, maka diberikan pengobatan lini kedua seperti tabel berikut ini :

Tabel 5. Pengobatan lini kedua malaria falciparum tanpa komplikasi : tablet kina + tablet tetrasiklin/doksisiklin + tablet primaquin

Hari	Jenis Obat	Jumlah Tablet Per Hari Menurut Kelompok Umur				
		0-11 Bln	1-4 Thn	5-9 Thn	10-14 Thn	>15 Thn
1	Kina	*)	3x1/2	3x1	3x1 ½	3x2
	tetrasiklin/doksisiklin	-	-	-	-	4x1
	primaquin	-	¾	1 ½	2	2-3
2-7	kina	*)	3x ½	3x ½	3x1 ½	3x2
	tetrasiklin/doksisiklin	-	-	-	-	4x1

Keterangan :

1. Kina : satu tablet kina sulfa mengandung 200 gr kina garam. Dosis kina : 30 mg/ kg BB/ hari (dibagi 3 dosis).
2. Doksisiklin tidak diberikan pada ibu→ hamil dan anak usia <8 tahun
3. Dosis doksisiklin untuk anak usia 8-14 tahun : 2 mg / kg BB/ hari

Bila tidak ada doksisisiklin, dapat digunakan tetrasiklin.

1. Dosis tetrasiklin : 25-50 mg /kg BB/4 dosis/ hari atau 4x1 (250mg) selama 7 hari; tetrasiklin tidak bisa diberikan pada umur <12 tahun dan ibu hamil
2. Primakuin tidak boleh diberikan pada ibu hamil dan anak usia <1 tahun
3. Dosis primakuin : 0,75 mg / kg BB, dosis tunggal

b. Pengobatan Malaria Komplikasi

Obat malaria pilihan untuk malaria komplikasi adalah :

Lini pertama : artesunat injeksi atau artemether injeksi. Artesunat injeksi untuk penggunaan di RS atau puskesmas perawatan. Artemether injeksi untuk penggunaan di lapangan atau puskesmas yang tidak menyediakan artesunat injeksi.

1. Dosis dan cara pemberian artesunat injeksi :

Sediaan : 1 ampul berisi 60 mg serbuk kering asam artesunik dilarutkan dalam 0,6 ml larutan natrium bikarbonat 5%, diencerkan dalam 3-5 cc D 5%. Pemberian secara bolus intra vena selama lebih kurang 2 menit. *Loading dose* : 2,4 mg /kg BB IV diikuti 1,2 / kg BB IV pada jam ke 12 dan 24, selanjutnya 1,2 mg / kg BB IV setiap hari sampai hari ke 7. bila penderita sudah dapat minum obat, ganti dengan artesunat oral.

2. Dosis dan cara pemberian artemether injeksi :

Sediaan : 1 ampul artemether berisi 80 mg/ml, artemether injeksi diberikan secara intramuskular, selama 5 hari. Untuk dewasa : dosis inisial 160 mg (2 ampul) IM pada hari pertama, diikuti 80 mg (1 ampul) IM pada hari kedua s/d kelima.

3. Dosis untuk anak tergantung berat badan yaitu :

- a. Hari 1 : 3,2 mg/ kg BB/ hari.
- b. Hari ke 2-5 : 1,6 mg / kg BB/ hari.

Lini kedua : kina perinfus / drip.

1. Dosis dewasa (termasuk ibu hamil): kina HCL 25% dosis 10 mg/ kg BB atau 1 ampul (isi 2 ml= 500 mg kina HCL 25%) yang dilarutkan dalam 500 ml dekstrose 5% atau NaCl 0,9 % diberikan selama 8 jam terus menerus sampai penderita dapat minum obat.
2. Kina HCL 25% (perinfus), dosis 10 mg/ kg BB/ 4 jam diberikan setiap 8 jam, diulang setiap 8 jam dengan dosis yang sama sampai penderita dapat minum obat. Dosis anak-anak : kina HCL 25% (perinfus) dosis 10 mg /kg BB (bila umur <2 bulan : 6-8 mg /kg BB) diencerkan dengan 5-10 CHO- v 3 dekstrose 5% atau NaCl 0,9% sebanyak 5-10 cc/kg BB diberikan selama 4 jam, diulang setiap 8 jam sampai penderita sadar dan dapat minum obat.

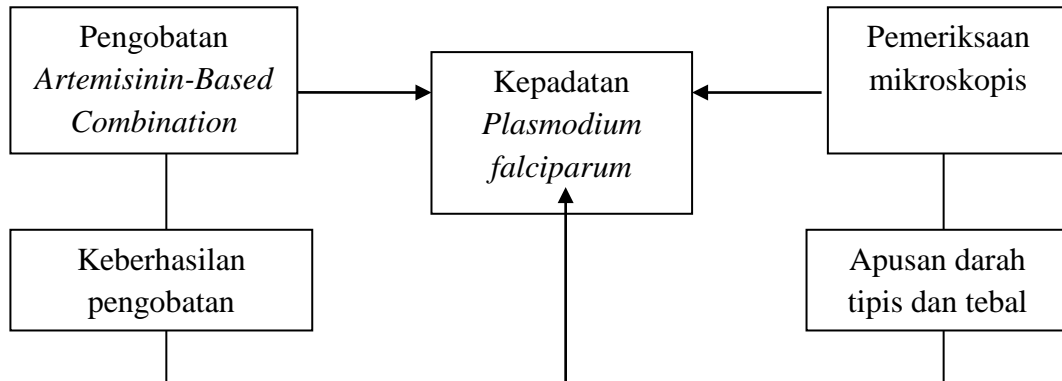
2.5. Klasifikasi Biologi Obat Malaria

Berdasarkan suseptibilitas berbagai stadium parasit malaria terhadap obat malaria, maka obat malaria dibagi 5 golongan (Safar, 2010) :

1. Skizontisida jaringan primer, proguanil, pirimitamin; dapat membasmi parasit praeritrosit, sehingga mencegah masuknya parasit kedalam eritrosit. Digunakan dalam profilaksis kausal.
2. Skizontosida jaringan sekunder; primakuin dapat membasmi parasit eksoeritrosit dan bentuk-bentuk jaringan *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* dan digunakan pengobatan radikal infeksi ini bagi anti relaps.

3. Skizontisida darah; membasmi parasit stadium eritrosit yang berhubungan dengan penyakit akut disertai gejala klinik. Skizontisida dapat mencapai penyembuhan klinis suprasif bagi keempat spesies plasmodium. Skizontosida darah juga membunuh bentuk eritrosit stadium seksual *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* dan *Plasmodium malariae*. Skizontisida darah yang efeknya terbatas adalah proguanil dan pirimetamin.
4. Gametosida; menghancurkan semua stadium seksual termasuk stadium gametosit *Plasmodium falciparum*, juga mempengaruhi perkembangan parasit malaria dalam nyamuk *Anophles* betina. Beberapa obat gametosida untuk *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* dan *Plasmodium malariae*.
5. Sporontosida; mencegah atau menghambat gametosit dalam darah untuk membentuk ookista dan sporozoit dalam nyamuk *Anopheles*. Obat ini mencegah transmisi penyakit malaria dan disebut obat anti sporogonik. Obat-obatan yang termasuk dalam golongan ini ialah primakuin dan poquanil.

2.6. Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori

2.7. Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

2.8. Hipotesis

Ada perbedaan jumlah kepadatan *Plasmodium falciparum* sebelum dan sesudah dilakukan pengobatan dengan menggunakan obat golongan *Artemisinin-Based Combination* (ACT).