

MALARIA

Julia Fitriany¹, Ahmad Sabiq²

¹ Pediatrics, Faculty of Medicine, Malikussaleh University, Uteunkot, Lhokseumawe, 24352, Indonesia

² Pediatrics, Faculty of Medicine, Malikussaleh University, Uteunkot, Lhokseumawe, 24352, Indonesia

Corresponding Author : ahmadsabiq01@gmail.com

Abstrak

Malaria merupakan salah satu penyakit menular yang masih menjadi masalah kesehatan bagi masyarakat. Ada 2 jenis makhluk yang berperan besar dalam penularan malaria yaitu parasit malaria (yang disebut Plasmodium) dan nyamuk anopheles betina. Plasmodium terbagi dalam empat jenis spesies di dunia yang dapat menginfeksi sel darah merah manusia. Pengobatan yang diberikan meliputi pengobatan radikal malaria dengan membunuh semua stadium parasit yang ada di dalam tubuh manusia bertujuan sebagai pengobatan radikal untuk mendapat kesembuhan kilinis dan parasitologik serta memutuskan rantai penularan. Kemoprofilaksis bertujuan untuk mengurangi resiko terinfeksi malaria sehingga bila terinfeksi maka gejala klinisnya tidak berat. Prognosis malaria berat tergantung kecepatan diagnosa dan ketepatan & kecepatan pengobatan.

Kata Kunci: Malaria; Plasmodium; Nyamuk Anopheles Betina

MALARIA

Abstract

Malaria is an infectious disease that is still a health problem for the people. There are 2 types of creatures that play a major role in malaria transmission, namely malaria parasites (called Plasmodium) and female anopheles mosquitoes. Plasmodium is divided into four species in the world that can infect human red blood cells. The treatment given includes the treatment of radical malaria by killing all stages of the parasite in the human body as a radical treatment to get clinical healing and parasitology and break the chain of transmission. Chemoprophylaxis aims to reduce the risk of being infected with malaria so that if infected, the clinical symptoms are not severe. Severe malaria prognosis depends on the speed of diagnosis and accuracy & speed of treatment

Key words: Malaria; Plasmodium; Female Anopheles Mosquitoes

PENDAHULUAN

Malaria adalah suatu penyakit akut maupun kronik disebabkan oleh protozoa genus *Plasmodium* dengan manifestasi berupa demam, anemia dan pembesaran limpa. Sedangkan menurut ahli lain malaria merupakan suatu penyakit infeksi akut maupun kronik yang disebabkan oleh infeksi *Plasmodium* yang menyerang eritrosit dan ditandai dengan ditemukannya bentuk aseksual dalam darah, dengan gejala demam, menggigil, anemia, dan pembesaran limpa¹.

ETIOLOGI

Ada 2 jenis makhluk yang berperan besar dalam penularan malaria yaitu parasit malaria (yang disebut Plasmodium) dan nyamuk anopheles betina. Parasit malaria memiliki siklus hidup yang kompleks, untuk kelangsungan hidupnya parasit tersebut membutuhkan host (tempatnya menumpang hidup) baik pada manusia maupun nyamuk, yaitu nyamuk anopheles. Ada empat jenis spesies parasit malaria di dunia yang dapat menginfeksi sel darah merah manusia, yaitu^{2,3,4}:

1. Plasmodium falciparum
2. Plasmodium vivax
3. Plasmodium malariae
4. Plasmodium ovale

Keempat spesies parasit malaria tersebut menyebabkan jenis penyakit malaria yang berbeda, yaitu^{4,5,6,7,8}:

1. Plasmodium falciparum

Menyebabkan malaria falsiparum (disebut juga malaria tropika), merupakan jenis penyakit malaria yang terberat dan satu-satunya parasit malaria yang menimbulkan penyakit mikrovaskular., karena dapat menyebabkan berbagai komplikasi berat seperti cerebral malaria (malaria otak), anemia berat, syok, gagal ginjal akut, perdarahan, sesak nafas, dll.

2. Plasmodium vivax

Menyebabkan malaria tertiana. Tanpa pengobatan: berakhir dalam 2 – 3 bulan. Relaps 50% dalam beberapa minggu – 5 tahun setelah penyakit awal.

3. Plasmodium malariae

Menyebabkan malaria quartana. Asimtomatis dalam waktu lama.

4. Plasmodium ovale

Jenis ini jarang sekali dijumpai, umumnya banyak di Afrika dan Pasifik Barat. Lebih ringan. Seringkali sembuh tanpa pengobatan. Seorang penderita dapat diinfeksi oleh lebih dari satu jenis plasmodium. Infeksi demikian disebut infeksi campuran (mixed infection). Biasanya campuran *P.falciparum* dengan *P.vivax* atau *P.malariae*. Infeksi campuran tiga jenis sekaligus jarang sekali terjadi. Infeksi jenis ini biasanya terjadi di daerah yang tinggi angka penularannya. Malaria yang disebabkan oleh *P.vivax* dan *P.malariae* dapat kambuh jika tidak diobati dengan baik. Malaria yang disebabkan oleh spesies selain *P.falciparum* jarang berakibat fatal, namun menurunkan kondisi tubuh; lemah, menggigil dan demam yang biasanya berlangsung 10-14 hari^{4,6}.

Parasit *Plasmodium* sebagai penyebab (*agent*). Agar dapat hidup terus menerus, parasit penyebab penyakit malaria harus berada dalam tubuh manusia untuk waktu yang cukup lama dan menghasilkan gametosit jantan dan betina yang sesuai untuk penularan. Parasit juga harus menyesuaikan diri dengan sifat-sifat spesies nyamuk *Anopheles* yang antropofilik agar sporogoni memungkinkan sehingga dapat menghasilkan sporozoit yang infeksi^{2,3}.

Sifat-sifat spesifik parasitnya berbeda untuk setiap spesies *Plasmodium* dan hal ini mempengaruhi terjadinya manifestasi klinis dan penularan. *P.falciparum* mempunyai masa infeksi yang paling pendek diantara jenis yang lain, akan tetapi menghasilkan parasitemia yang paling tinggi. Gametosit *P.falciparum* baru berkembang setelah 8-15 hari sesudah masuknya parasit ke dalam darah. Parasit *P.vivax* dan *P.ovale* pada umumnya menghasilkan parasitemia yang rendah, gejala yang lebih ringan dan mempunyai masa inkubasi yang lebih lama daripada *P.falciparum*. Walaupun begitu, sporozoit *P.vivax* dan *P.ovale* di dalam hati dapat berkembang menjadi skizon jaringan primer dan hipnozoit. Hipnozoit ini menjadi sumber terjadinya relaps^{2,3}.

Setiap spesies *Plasmodium* terdiri dari berbagai *strain* yang secara morfologis tidak dapat dibedakan. *Strain* suatu spesies yang menginfeksi vektor lokal, mungkin tidak dapat menginfeksi vektor dari daerah lain. Lamanya masa inkubasi dan pola terjadinya relaps juga berbeda menurut geografisnya. *P.vivax* dari daerah Eropa Utara mempunyai masa inkubasi yang lama, sedangkan *P.vivax* dari daerah Pasifik Barat (antara lain Irian Jaya) mempunyai pola relaps yang berbeda. Terjadinya resistensi terhadap obat anti malaria juga berbeda menurut *strain* geografis parasit. Pola resistensi di Irian Jaya juga berbeda dengan di Sumatera dan Jawa^{2,3}.

Nyamuk *Anopheles*. Pada manusia, nyamuk yang dapat menularkan malaria hanya nyamuk *Anopheles* betina. Pada saat menggigit host terinfeksi (manusia yang terinfeksi malaria), nyamuk *Anopheles* akan menghisap parasit malaria (*plasmodium*) bersamaan dengan darah, sebab di dalam darah manusia yang telah terinfeksi malaria banyak terdapat parasit malaria. Parasit malaria tersebut kemudian bereproduksi dalam tubuh nyamuk *Anopheles*, dan pada saat menggigit manusia lain (yang tidak terinfeksi malaria), maka parasit malaria masuk ke tubuh korban bersamaan dengan air liur nyamuk. Malaria pada manusia hanya dapat ditularkan oleh nyamuk betina *Anopheles*. Dari lebih 400 spesies *Anopheles* di dunia, hanya sekitar 67 yang terbukti mengandung sporozoit dan dapat menularkan malaria^{4,5}.

Nyamuk *Anopheles* terutama hidup di daerah tropik dan subtropik, namun bisa juga hidup di daerah beriklim sedang dan bahkan di daerah Antartika. *Anopheles* jarang ditemukan pada ketinggian 2000 – 2500 m, sebagian *Anopheles* ditemukan di dataran rendah. Semua vektor tersebut hidup sesuai dengan kondisi ekologi setempat, antara lain ada nyamuk yang hidup di air payau pada tingkat salinitas tertentu (*An. sudaicus*, *An. subpictus*), ada yang hidup di sawah (*An. aconitus*), air bersih di pegunungan (*An. maculatus*), genangan air yang terkena sinar matahari (*An. punctulatus*, *An. farauti*)^{4,5}.

Kehidupan nyamuk sangat ditentukan oleh keadaan lingkungan yang ada, seperti suhu, kelembaban, curah hujan, dan sebagainya. Efektivitas vektor untuk menularkan malaria ditentukan hal-hal sebagai berikut^{4,5}:

- 1) Kepadatan vektor dekat pemukiman manusia.
- 2) Kesukaan menghisap darah manusia atau *antropofilia*.
- 3) Frekuensi menghisap darah (ini tergantung dari suhu).
- 4) Lamanya *sporogoni* (berkebangnya parasit dalam nyamuk sehingga menjadi efektif).
- 5) Lamanya hidup nyamuk harus cukup untuk *sporogoni* dan kemudian menginfeksi jumlah yang berbeda-beda menurut *spesies*.

Nyamuk *Anopheles* betina menggigit antara waktu senja dan subuh, dengan jumlah yang berbeda-beda menurut *spesies*nya. Kebiasaan makan dan istirahat nyamuk *Anopheles* dapat dikelompokkan menjadi^{3,4}:

1. Endofilik : suka tinggal dalam rumah/bangunan.
2. Eksofilik : suka tinggal diluar rumah.
3. Endofagi : menggigit dalam rumah/bangunan.
4. Eksofagi : menggigit diluar rumah/bangunan.

5. Antropofili : suka menggigit manusia.
6. Zoofili : suka menggigit binatang.

Jarak terbang nyamuk *Anopheles* adalah terbatas, biasanya tidak lebih dari 2-3 km dari tempat perkembangbiakan. Bila ada angin yang kuat nyamuk *Anopheles* bisa terbawa sampai 30 km. Nyamuk *Anopheles* dapat terbawa pesawat terbang atau kapal laut dan menyebarkan malaria ke daerah yang non endemik^{3,4}.

Nyamuk *Anopheles* menggigit penderita malaria dan menghisap juga parasit malaria yang ada di dalam darah penderita. Parasit malaria berkembang biak di dalam tubuh nyamuk *Anopheles* (menjadi nyamuk yang infeksi). Nyamuk *Anopheles* yang infeksi menggigit orang yang sehat (belum menderita malaria). Sesudah +12-30 hari (bervariasi tergantung spesies parasit) kemudian, bila daya tahan tubuhnya tidak mampu meredam penyakit ini maka orang sehat tsb berubah menjadi sakit malaria dan mulai timbul gejala malaria⁴.

EPIDEMIOLOGI

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa perempuan mempunyai respon imun yang lebih kuat dibandingkan dengan laki-laki, namun kehamilan dapat meningkatkan resiko malaria. Ada beberapa faktor yang turut mempengaruhi seseorang terinfeksi malaria adalah⁴:

1. Ras atau suku bangsa

Pada penduduk benua Afrika prevalensi Hemoglobin S (HbS) cukup tinggi sehingga lebih tahan terhadap infeksi *P. falciparum* karena HbS dapat menghambat perkembangbiakan *P. falciparum*.

2. Kekurangan enzim tertentu

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

3. Kekebalan pada malaria terjadi apabila tubuh mampu mengancurkan *Plasmodium* yang masuk atau mampu menghalangi perkembangannya.

Hanya pada daerah dimana orang-orang mempunyai gametosit dalam darahnya dapat menjadikan nyamuk *Anopheles* terinfeksi. Anak-anak mungkin terutama penting dalam hal ini. Penularan malaria terjadi pada kebanyakan daerah tropis dan subtropics, walaupun Amerika

Serikat, Kanada, Eropa, Australia dan Israel sekarang bebas malaria local, wabah setempat dapat terjadi melalui infeksi nyamuk local oleh wisatawan yang datang dari daerah endemis⁹. Malaria congenital, disebabkan oleh penularan agen penyebab melalui barrier plasenta, jarang ada. Sebaliknya malaria neonates, agak sering dan dapat sebagai akibat dari pencampuran darah ibu yang terinfeksi dengan darah bayi selama proses kelahiran.

SIKLUS PARASIT MALARIA

Siklus Pada Manusia. Ketika nyamuk anopheles betina (yang mengandung parasit malaria) menggigit manusia, akan keluar sporozoit dari kelenjar ludah nyamuk masuk ke dalam darah dan jaringan hati. Dalam siklus hidupnya parasit malaria membentuk stadium sizon jaringan dalam sel hati (stadium ekso-eritrositer). Setelah sel hati pecah, akan keluar merozoit/kriptomerozoit yang masuk ke eritrosit membentuk stadium sizon dalam eritrosit (stadium eritrositer). Disitu mulai bentuk trophozoit muda sampai sizon tua/matang sehingga eritrosit pecah dan keluar merozoit. Sebagian besar Merozoit masuk kembali ke eritrosit dan sebagian kecil membentuk gametosit jantan⁹.

Siklus Pada Nyamuk *Anopheles* Betina. Betina yang siap untuk diisap oleh nyamuk malaria betina dan melanjutkan siklus hidupnya di tubuh nyamuk (stadium sporogoni). Didalam lambung nyamuk, terjadi perkawinan antara sel gamet jantan (mikro gamet) dan sel gamet betina (makro gamet) yang disebut zigot. Zigot berubah menjadi ookinet, kemudian masuk ke dinding lambung nyamuk berubah menjadi ookista. Setelah ookista matang kemudian pecah, keluar sporozoit yang berpindah ke kelenjar liur nyamuk dan siap untuk ditularkan ke manusia⁹.

Khusus *P. vivax* dan *P. ovale* pada siklus parasitnya di jaringan hati (sizon jaringan) sebagian parasit yang berada dalam sel hati tidak melanjutkan siklusnya ke sel eritrosit, akan tetapi tertanam di jaringan hati –disebut hipnosit-. Bentuk hipnosit inilah yang menyebabkan malaria relapse. Pada penderita yang mengandung hipnosit, apabila suatu saat dalam keadaan daya tahan tubuh menurun misalnya akibat terlalu lelah, sibuk, stress atau perubahan iklim (musim hujan), hipnosit dalam tubuhnya akan terangsang untuk melanjutkan siklus parasit dari sel hati ke eritrosit. Setelah eritrosit yang berparasit pecah akan timbul kembali gejala penyakit. Misalnya 1 – 2 tahun sebelumnya pernah menderita *P. vivax/ovale* dan sembuh setelah diobati, bila kemudian mengalami kelelahan atau stress, gejala malaria akan muncul kembali sekalipun yang bersangkutan tidak digigit oleh nyamuk anopheles. Bila dilakukan pemeriksaan, akan didapati Pemeriksaan sediaan darah (SD) positif *P. vivax/ovale*.

Pada *P. Falciparum* serangan dapat meluas ke berbagai organ tubuh lain dan menimbulkan kerusakan seperti di otak, ginjal, paru, hati dan jantung, yang mengakibatkan terjadinya malaria berat atau komplikasi. Plasmodium Falciparum dalam jaringan yang mengandung parasit tua – bila jaringan tersebut berada di dalam otak- peristiwa ini disebut sekuestrasi. Pada penderita malaria berat, sering tidak ditemukan plasmodium dalam darah tepi karena telah mengalami sekuestrasi. Meskipun angka kematian malaria serebral mencapai 20-50% hampir semua penderita yang tertolong tidak menunjukkan gejala sisa neurologis (sekuele) pada orang dewasa. Malaria pada anak kecil dapat terjadi sekuel. Pada daerah hiperendemis atau immunitas tinggi apabila dilakukan pemeriksaan Pemeriksaan sediaan darah (SD) sering dijumpai Pemeriksaan sediaan darah (SD) positif tanpa gejala klinis pada lebih dari 60% penduduk⁹.

PATOGENESIS MALARIA

Patogenesis malaria akibat dari interaksi kompleks antara parasit, inang dan lingkungan. Patogenesis lebih ditekankan pada terjadinya peningkatan permeabilitas pembuluh darah daripada koagulasi intravaskuler. Oleh karena skizogoni menyebabkan kerusakan eritrosit maka akan terjadi anemia. Beratnya anemi tidak sebanding dengan parasitemia menunjukkan adanya kelainan eritrosit selain yang mengandung parasit. Hal ini diduga akibat adanya toksin malaria yang menyebabkan gangguan fungsi eritrosit dan sebagian eritrosit pecah melalui limpa sehingga parasit keluar. Faktor lain yang menyebabkan terjadinya anemia mungkin karena terbentuknya antibodi terhadap eritrosit. Limpa mengalami pembesaran dan pembendungan serta pigmentasi sehingga mudah pecah. Dalam limpa dijumpai banyak parasit dalam makrofag dan sering terjadi fagositosis dari eritrosit yang terinfeksi maupun yang tidak terinfeksi. Pada malaria kronis terjadi hiperplasia dari retikulosit disertai peningkatan makrofag^{9,10}.

Pada malaria berat mekanisme patogenesisnya berkaitan dengan invasi merozoit ke dalam eritrosit sehingga menyebabkan eritrosit yang mengandung parasit mengalami perubahan struktur dan biomolekular sel untuk mempertahankan kehidupan parasit. Perubahan tersebut meliputi mekanisme, diantaranya transport membran sel, *sitoadherensi*, *sekuestrasi* dan *resetting*^{9,5,4,3}.

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

Resetting adalah suatu fenomena perlekatan antara sebuah eritrosit yang mengandung *merozoit* matang yang diselubungi oleh sekitar 10 atau lebih eritrosit non parasit, sehingga berbentuk seperti bunga. Salah satu faktor yang mempengaruhi terjadinya *resetting* adalah golongan darah dimana terdapatnya antigen golongan darah A dan B yang bertindak sebagai reseptor pada permukaan eritrosit yang tidak terinfeksi.

1. Demam

Akibat ruptur eritrosit → merozoit dilepas ke sirkulasi

Pelepasan merozoit pada tempat dimana sirkulasi melambat mempermudah infasi sel darah yang berdekatan, sehingga parasitemia falsifarum mungkin lebih besar daripada parasitemia spesies lain, dimana robekan skizon terjadi pada sirkulasi yang aktif. Sedangkan plasmodium falsifarum menginvasi semua eritrosit tanpa memandang umur, plasmodium vivax menyerang terutama retikulosit, dan plasmodium malariae menginvasi sel darah merah matang, sifat-sifat ini yang cenderung membatasi parasitemia dari dua bentuk terakhir diatas sampai kurang dari 20.000 sel darah merah /mm³. Infeksi falsifarum pada anak non imun dapat mencapai kepadatan hingga 500.000 parasit/mm³⁹.

2. Anemia

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

Hemolisis sering menyebabkan kenaikan dalam billirubin serum, dan pada malaria falsifarum ia dapat cukup kuat untuk mengakibatkan hemoglobinuria (blackwater fever). Perubahan autoantigen yang dihasilkan dalam sel darah merah oleh parasit mungkin turut menyebabkan hemolisis, perubahan-perubahan ini dan peningkatan fragilitas osmotik terjadi pada semua eritrosit, apakah terinfeksi apa tidak. Hemolisis dapat juga diinduksi oleh kuinin atau primakuin pada orang-orang dengan defisiensi glukosa-6-fosfat dehidrogenase herediter⁹.

Pigmen yang keluar kedalam sirkulasi pada penghancuran sel darah merah berakumulasi dalam sel retikuloendotelial limfa, dimana folikelnya menjadi hiperplastik dan kadang-kadang nekrotik, dalam sel kupffer hati dan dalam sumsum tulang, otak, dan organ lain. Pengendapan pigmen dan hemosiderin yang cukup mengakibatkan warna abu-abu kebiruan pada organ⁹.

3. Kejadian immunopatologi

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

Bentuk imunitas terhadap malaria dapat dibedakan atas ^{4,5,9}:

a) Imunitas alamiah non imunologis

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

b) Imunitas didapat non spesifik

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

c) Imunitas didapat spesifik.

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

MANIFESTASI KLINIS

Menurut berat-ringannya gejala malaria dapat dibagi menjadi 2 jenis^{9,10}:

A. Gejala malaria ringan (malaria tanpa komplikasi)

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

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

Manifestasi umum malaria adalah sebagai berikut:

1. Masa inkubasi

Masa inkubasi biasanya berlangsung 8-37 hari tergantung dari spesies parasit (terpendek untuk *P. falciparum* dan terpanjang untuk *P. malariae*), beratnya infeksi dan pada pengobatan sebelumnya atau pada derajat resistensi hospes. Selain itu juga cara infeksi yang mungkin disebabkan gigitan nyamuk atau secara induksi (misalnya transfuse darah yang mengandung stadium aseksual).

2. Keluhan-keluhan prodromal

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

3. Gejala-gejala umum

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

1. Stadium dingin (cold stage)

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

2. Stadium demam (hot stage)

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

3. Stadium berkeringat (sweating stage)

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

Gejala klasik (trias malaria) berlangsung selama 6 – 10 jam, biasanya dialami oleh penderita yang berasal dari daerah non endemis malaria, penderita yang belum mempunyai kekebalan

(immunitas) terhadap malaria atau penderita yang baru pertama kali menderita malaria. Di daerah endemik malaria dimana penderita telah mempunyai kekebalan (imunitas) terhadap malaria, gejala klasik timbul tidak berurutan, bahkan tidak selalu ada, dan seringkali bervariasi tergantung spesies parasit dan imunitas penderita. Di daerah yang mempunyai tingkat penularan sangat tinggi (hiperendemik) seringkali penderita tidak mengalami demam, tetapi dapat muncul gejala lain, misalnya: diare dan pegal-pegal. Hal ini disebut sebagai gejala malaria yang bersifat lokal spesifik^{9,10}.

Gejala klasik (trias malaria) lebih sering dialami penderita malaria vivax, sedangkan pada malaria falciparum, gejala menggigil dapat berlangsung berat atau malah tidak ada. Diantara 2 periode demam terdapat periode tidak demam yang berlangsung selama 12 jam pada malaria falciparum, 36 jam pada malaria vivax dan ovale, dan 60 jam pada malaria malariae^{9,10}.

B. Gejala malaria berat (malaria dengan komplikasi)^{5,7,10}

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

1. Gangguan kesadaran dalam berbagai derajat (mulai dari koma sampai penurunan kesadaran lebih ringan dengan manifestasi seperti: mengigau, bicara salah, tidur terus, diam saja, tingkah laku berubah)
2. Keadaan umum yang sangat lemah (tidak bisa duduk/berdiri)
3. Kejang-kejang
4. Panas sangat tinggi
5. Mata atau tubuh kuning
6. Tanda-tanda dehidrasi (mata cekung, turgor dan elastisitas kulit berkurang, bibir kering, produksi air seni berkurang)
7. Perdarahan hidung, gusi atau saluran pencernaan
8. Nafas cepat atau sesak nafas
9. Muntah terus menerus dan tidak dapat makan minum
10. Warna air seni seperti teh tua dan dapat sampai kehitaman
11. Jumlah air seni kurang sampai tidak ada air seni
12. Telapak tangan sangat pucat (anemia dengan kadar Hb kurang dari 5 g%)

Penderita malaria berat harus segera dibawa/dirujuk ke fasilitas kesehatan untuk mendapatkan penanganan semestinya.

DIAGNOSIS^{10,11}

Anamnesis

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

Selain hal-hal tadi, pada pasien penderita malaria berat, dapat ditemukan keadaan seperti Gangguan kesadaran dalam berbagai derajat, Keadaan umum yang lemah, Kejang-kejang, Panas sangat tinggi, Mata dan tubuh kuning, Perdarahan hidung, gusi, dan saluran cerna, Nafas cepat (sesak napas), Muntah terus menerus dan tidak dapat makan minum, Warna air seni seperti the pekat dan dapat sampai kehitaman, Jumlah air seni kurang bahkan sampai tidak ada dan Telapak tangan sangat pucat.

2. Pemeriksaan fisik

a. Malaria Ringan

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

b. Malaria Berat

Mortalitas: Hampir 100% tanpa pengobatan, Tatalaksana adekuat: 20%, Infeksi oleh *P. falciparum* disertai dengan salah satu atau lebih kelainan yaitu Malaria serebral, Gangguan status mental, Kejang multipel, Koma, Hipoglikemia: gula darah $< 50 \text{ mg/dL}$, Distress pernafasan, Temperatur $> 40^{\circ}\text{C}$, tidak responsif dengan asetaminofen, Hipotensi, Oliguria atau anuria, Anemia dengan nilai hematokrit $< 20\%$ atau menurun dengan cepat, Kreatinin $> 1,5 \text{ mg/dL}$, Parasitemia $> 5\%$, Bentuk Lanjut (trophozoit lanjut atau schizont) *P. falciparum* pada apusan darah tepi, Hemoglobinuria, Perdarahan spontan, dan Kuning.

3. Pemeriksaan laboratorium^{7,9,10}

a. Pemeriksaan dengan mikroskop

Pemeriksaan sediaan darah (SD) tebal dan tipis di Puskesmas/Iapangan/rumah sakit untuk menentukan Ada tidaknya parasit malaria (positif atau negatif), Spesies dan stadium plasmodium, Kepadatan parasite.

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

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

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

Mekanisme kerja tes ini berdasarkan deteksi antigen parasit malaria, dengan menggunakan metoda imunokromatografi, dalam bentuk dipstik Tes ini sangat bermanfaat pada unit gawat darurat, pada saat terjadi kejadian luar biasa dan di daerah terpencil yang tidak tersedia fasilitas lab serta untuk survey tertentu.

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

c. Pemeriksaan penunjang untuk malaria berat:

pemeriksaan peninjang meliputi; darah rutin, kimia darah lain (gula darah, serum bilirubin, SGOT & SGPT, alkali fosfatase, albumin/globulin, ureum, kreatinin, natrium dan kalium, analisis gas darah, EKG, Foto toraks, Analisis cairan serebrospinalis, Biakan darah dan uji serologi, dan Urinalisis.

PENGOBATAN^{9,10,11}

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

Semua obat anti malaria tidak boleh diberikan dalam keadaan perut kosong karena bersifat iritasi lambung, oleh sebab itu penderita harus makan terlebih dahulu setiap akan minum obat anti malaria.²

Pengobatan Malaria Tanpa Komplikasi.

1. Malaria Falsiparum

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

Lini pertama = Artesunat + Amodiakuin + Primakuin

Setiap kemasan Artesunat + Amodiakuin terdiri dari 2 blister, yaitu blister amodiakuin terdiri dari 12 tablet @ 200 mg = 153 mg amodiakuin basa, dan blister artesunat terdiri dari 12 tablet

@ 50 mg. Obat kombinasi diberikan per-oral selama tiga hari dengan dosis tunggal harian sebagai berikut: Amodiaquin basa = 10 mg/kgbb dan Artesunat = 4 mg/kgbb.

Primakuin tidak boleh diberikan kepada:

- Ibu hamil
- Bayi < 1 tahun
- Penderita defisiensi G6-PD 2

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

Lini kedua = Kina + Doksisisiklin atau Tetrasiklin + Primakuin

Kina diberikan per-oral, 3 kali sehari dengan dosis 10 mg/kgbb/kali selama 7(tujuh) hari. Doksisisiklin diberikan 2 kali per-hari selama 7 (tujuh) hari, dengan dosis orang dewasa adalah 4 mg/Kgbb/hari, sedangkan untuk anak usia 8-14 tahun adalah 2 mg/kgbb/hari.

Doksisisiklin tidak diberikan pada ibu hamil dan anak usia <8 tahun. Bila tidak ada doksisisiklin, dapat digunakan tetrasiklin. Tetrasiklin diberikan 4 kali perhari selama 7 (tujuh) hari, dengan dosis 4- 5 mg/kgbb/kali Seperti halnya doksisisiklin, tetrasiklin tidak boleh diberikan pada anak dengan umur di bawah. 8 tahun dan ibu hamil. Pengobatan dengan primakuin diberikan seperti pada lini pertama.

2. Pengobatan malaria vivaks, malaria ovale, malaria malariae

A. Malaria vivaks dan ovale

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

Lini Pertama = Klorokuin + Primakuin

Kombinasi ini digunakan sebagai pilihan utama untuk pengobatan malaria vivaks dan malaria ovale. Klorokuin diberikan 1 kali per-hari selama 3 hari, dengan dosis total 25 mg basa/kgbb. Dosis Primakuin adalah 0.25 mg/kgbb per hari yang diberikan selama 14 hari dan diberikan bersama klorokuin. Seperti pengobatan malaria falsiparum, primakuin tidak boleh diberikan kepada: ibu hamil, bayi <1 tahun, dan penderita defisiensi G6-PD. Pengobatan malaria vivaks resisten klorokuin

Lini kedua : Kina + Primakuin

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

B. Pengobatan malaria vivaks yang relaps

Pengobatan kasus malaria vivaks relaps (kambuh) sama dengan regimen sebelumnya hanya dosis primakuin ditingkatkan Klorokuin diberikan 1 kali per-hari selama 3 hari, dengan dosis total 25 mg basa/kgbb dan primakuin diberikan selama 14 hari dengan dosis 0,5 mg/kgbb/hari. Untuk penderita defisiensi enzim G6PD yang dapat diketahui melalui anamnesis ada keluhan atau riwayat warna urin coklat kehitaman setelah minum obat (golongan sulfa, primakuin, kina, klorokuin dan lain-lain), maka pengobatan diberikan secara mingguan. Klorokuin diberikan 1 kali per-minggu selama 8 sampai dengan 12 minggu, dengan dosis 10 mg basa/kgbb/kali Primakuin juga diberikan bersamaan dengan klorokuin setiap minggu dengan dosis 0,76 mg/kgbb/kali.

C. Pengobatan malaria malariae

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

3. Catatan

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

Obat ini diberikan dengan dosis tunggal sulfadoksin 25 mg/kgbb atau berdasarkan dosis pirimetamin 1,25 mg/kgbb Primakuin juga diberikan untuk membunuh parasit stadium seksual dengan dosis tunggal 0,75 mg/kgbb. Pada pengobatan malaria falsiparum gagal atau alergi SP, Jika pengobatan dengan SP tidak efektif (gejala klinis tidak memburuk tetapi parasit aseksual tidak berkurang atau timbul kembali) atau penderita mempunyai riwayat alergi terhadap SP atau golongan sulfa lainnya, penderita diberi regimen kina + doksisisiklin/tetrasiklin + primakuin.

Pengobatan alterflatif = Kina + Doksisisiklin atau Tetrasiklin + Primakuin

b. Fasilitas pelayanan kesehatan tanpa sarana diagnostik malaria. Penderita dengan gejala klinis malaria dapat diobati sementara dengan regimen klorokuin dan primakuin. Pemberian klorokuin 1 kali per-hari selama 3 hari, dengan dosis total 25 mg basa/kgbb. Primakuin diberikan bersamaan dengan klorokuin pada hari pertama dengan dosis 0,75 mg/kgbb.

Pengobatan Malaria Dengan Komplikasi

Definisi malaria berat/komplikasi adalah ditemukannya Plasmodium falciparum stadium aseksual dengan satu atau beberapa manifestasi klinis meliputi; Malaria serebral (malaria otak), Anemia berat ($Hb < 5 \text{ gr\%}$ atau hematokrit $< 15\%$), Gagal ginjal akut (urin $< 400 \text{ ml/24 jam}$ pada orang dewasa atau $< 1 \text{ ml/kgbb/jam}$ pada anak setelah dilakukan rehidrasi; dengan kreatinin darah $> 3 \text{ mg\%}$), Edema paru atau Acute Respiratory Distress Syndrome, Hipoglikemi: gula darah $< 40 \text{ mg\%}$, Gagal sirkulasi atau syok: tekanan sistolik $< 70 \text{ mm Hg}$ (pada anak: tekanan nadi $\leq 20 \text{ mmHg}$); disertai keringat dingin, Perdarahan spontan dari hidung, gusi, alat pencernaan dan/atau disertai kelainan laboratorik adanya gangguan koagulasi intravaskuler, Kejang berulang > 2 kali per 24 jam setelah pendinginan pada hipertermia, Asidemia ($\text{pH} < 7,25$) atau asidosis (bikarbonat plasma $< 15 \text{ mmol/L}$), Makroskopik hemoglobinuri oleh karena infeksi malaria akut (bukan karena obat anti malaria pada seorang dengan defisiensi G-6-PD).

Beberapa keadaan lain yang juga digolongkan sebagai malaria berat:

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

Pengobatan malaria berat ditujukan pada pasien yang datang dengan manifestasi klinis berat termasuk yang gagal dengan pengobatan lini pertama. Apabila fasilitas tidak atau kurang memungkinkan, maka penderita dipersiapkan untuk dirujuk ke rumah sakit atau fasilitas pelayanan yang lebih lengkap. Penatalaksanaan kasus malaria berat pada prinsipnya meliputi:

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

Pemberian obat anti malaria berat

Artesunat parenteral direkomendasikan untuk digunakan di Rumah Sakit atau Puskesmas perawatan, sedangkan artemeter intramuskular direkomendasikan untuk di lapangan atau Puskesmas tanpa fasilitas perawatan. Obat ini tidak boleh diberikan pada ibu hamil trimester 1 yang menderita malaria berat.

Kemasan dan cara pemberian artesunat

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

Kemasan dan cara pemberian artemeter

Artemeter intramuskular tersedia dalam ampul yang berisi 80 mg artemeter dalam larutan minyak Artemeter diberikan dengan loading dose: 3,2mg/kgbb intramuskular Selanjutnya artemeter diberikan 1,6 mg/kgbb intramuskular satu kali sehari sampai penderita mampu minum obat. Bila penderita sudah dapat minum obat, maka pengobatan dilanjutkan dengan regimen artesunat + amodiakuin + primakuin (Lihat dosis pengobatan lini pertama malaria falsiparum tanpa komplikasi). Obat alternatif malaria berat :

Kina dihidroklorida parenteral

Kemasan dan cara pemberian kina parenteral

Kina per-infus masih merupakan obat alternatif untuk malaria berat pada daerah yang tidak tersedia derivat artemisinin parenteral, dan pada ibu hamil trimester pertama Obat ini dikemas dalam bentuk ampul kina dihidroklorida 25%, Satu ampul berisi 500 mg /2 ml. Dosis dan cara pemberian kina pada orang dewasa termasuk untuk ibu hamil: Loading dose : 20 mg garam/kgbb dilarutkan dalam 500 ml dextrose 5% atau NaCl 0,9% diberikan selama 4 jam pertama. Selanjutnya selama 4 jam ke-dua hanya diberikan cairan dextrose 5% atau NaCl 0,9%. Setelah itu, diberikan kina dengan dosis maintenance 10 mg/kgbb dalam larutan 500 ml

dekstrose 5 % atau NaCl selama 4 jam Empat jam selanjutnya, hanya diberikan lagi cairan dextrose 5% atau NaCl 0,9% Setelah itu diberikan lagi dosis maintenance seperti diatas sampai penderita dapat minum kina per-oral. Bila sudah sadar / dapat minum obat pemberian kina iv diganti dengan kina tablet per-oral dengan dosis 10 mg/kgbb/kali, pemberian 3 x sehari (dengan total dosis 7 hari dihitung sejak pemberian kina perinfus yang pertama).

Dosis anak-anak: Kina.HCl 25 % (per-infus) dosis 10 mg/kgbb (bila umur < 2 bulan : 6-8 mg/kg bb) diencerkan dengan dekstrosa 5 % atau NaCl 0,9 % sebanyak 5-10 cc/kgbb diberikan selama 4 jam, diulang setiap 8 jam sampai penderita sadar dan dapat minum obat. 2 Kina dihidroklorida pada kasus pra-rujukan: Apabila tidak memungkinkan pemberian kina per-irifus, maka dapat diberikan kina dihidroklorida 10 mg/kgbb intramuskular dengan masing-masing 1/2 dosis pada paha depan kiri-kanan (jangan diberikan pada bokong) Untuk pemakaian intramuskular, kina diencerkan dengan 5-8 cc NaCl 0,9% untuk mendapatkan konsentrasi 60-100 mg/ml.

Catatan :

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

PENCEGAHAN (KEMOPROFILAKSIS)^{9,10,11}

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

Sehubungan dengan laporan tingginya tingkat resistensi Plasmodium falciparum terhadap klorokuin, maka doksisiklin menjadi pilihan untuk kemoprofilaksis Doksisiklin diberikan setiap hari dengan dosis 2 mg/kgbb selama tidak lebih dari 4-6 minggu. Doksisiklin tidak boleh diberikan kepada anak umur < 8 tahun dan ibu hamil. Kemoprofilaksis untuk Plasmodium vivax dapat diberikan klorokuin dengan dosis 5 mg/kgbb setiap minggu. Obat

tersebut diminum satu minggu sebelum masuk ke daerah endemis sampai 4 minggu setelah kembali. Dianjurkan tidak menggunakan klorokuin lebih dan 3-6 bulan.

PROGNOSIS^{3,8}

Prognosis malaria berat tergantung kecepatan diagnosa dan ketepatan & kecepatan pengobatan. Pada malaria berat yang tidak ditanggulangi, maka mortalitas yang dilaporkan pada anak-anak 15 %, dewasa 20 %, dan pada kehamilan meningkat sampai 50 %. Prognosis malaria berat dengan kegagalan satu fungsi organ lebih baik daripada kegagalan 2 fungsi organ. Mortalitas dengan kegagalan 3 fungsi organ, adalah > 50 %. Mortalitas dengan kegagalan 4 atau lebih fungsi organ, adalah > 75 %. Adanya korelasi antara kepadatan parasit dengan klinis malaria berat yaitu:

- Kepadatan parasit < 100.000, maka mortalitas < 1 %
- Kepadatan parasit > 100.000, maka mortalitas > 1 %
- Kepadatan parasit > 500.000, maka mortalitas > 50 % 4

KESIMPULAN

Pengobatan yang diberikan adalah pengobatan radikal malaria dengan membunuh semua stadium parasit yang ada di dalam tubuh manusia dengan bertujuan sebagai pengobatan radikal untuk mendapat kesembuhan kilinis dan parasitologik serta memutuskan rantai penularan. Kemoprofilaksis bertujuan untuk mengurangi resiko terinfeksi malaria sehingga bila terinfeksi maka gejala klinisnya tidak berat. Prognosis malaria berat tergantung kecepatan diagnosa dan ketepatan & kecepatan pengobatan

REFERENSI

1. Harijanto PN. Malaria. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid III, edisi IV. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta, Hal: 1754-60, 2006.
2. Gunawan S. Epidemiologi Malaria. Dalam: Harijanto PN (editor). Malaria, Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Penanganan. Jakarta: EGC, Hal: 1-15, 2000.
3. Rampengan TH. Malaria Pada Anak. Dalam: Harijanto PN (editor). Malaria, Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Penanganan. Jakarta: EGC, Hal: 249-60, 2000.

4. Nugroho A, Tumewu WM. Siklus Hidup *Plasmodium* Malaria. Dalam Harijanto PN (editor). Malaria, Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Penanganan. Jakarta: EGC, Hal: 38-52, 2000.
5. Harijanto PN, Langi J, Richie TL. Patogenesis Malaria Berat. Dalam: Harijanto PN (editor). Malaria, Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Penanganan. Jakarta: EGC, Hal: 118-26, 2000.
6. Pribadi W. Parasit Malaria. Dalam: gandahusada S, Ilahude HD, Pribadi W (editor). Parasitologi Kedokteran. Edisi ke-3. Jakarta, Fakultas Kedokteran UI, Hal: 171-97, 2000.
7. Zulkarnaen I. Malaria Berat (Malaria Pernisiosa). Dalam: Noer S et al (editor). Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid I. Edisi ketiga. Jakarta. Balai Penerbit FKUI, Hal:504-7, 2000.
8. Mansyor A dkk. Malaria. Dalam: kapita Selekt Kedokteran, Edisi ketiga, Jilid I, Jakarta, Fakultas Kedokteran UI, Hal: 409-16, 2001.
9. Harijanto PN. Gejala Klinik Malaria. Dalam: Harijanto PN (editor). Malaria, Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Penanganan. Jakarta: EGC, Hal: 151-55, 2000.
10. Purwaningsih S. Diagnosis Malaria. Dalam: Harijanto PN (editor). Malaria, Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Penanganan. Jakarta: EGC, Hal: 185-92, 2000.
11. Tjitra E. Obat Anti Malaria. Dalam: Harijanto PN (editor). Malaria, Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Penanganan. Jakarta: EGC, Hal: 194-204, 2000.