

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Malaria**

Malaria adalah penyakit infeksi yang di sebabkan oleh beberapa parasit plasmodium yang hidup dan berkembang biak dalam sel darah merah manusia dan penyakit ini secara alami di tularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina, penyakit malaria dapat menyerang semua kelompok umur dan semua jenis kelamin (Depkes, 2003).

Di seluruh dunia terdapat sekitar 2.000 spesies *Anopheles*, 60 spesies di antaranya di ketahui sebagai penular malaria. Di Indonesia ada sekitar 80 jenis *Anopheles*, 24 spesies di antaranya telah terbukti penular malaria. Sifat masing-masing spesies berbeda-beda tergantung banyak factor, seperti penyebaran geografis, iklim dan tempat perindukannya.

Nyamuk *Anopheles* hidup di daerah iklim tropis dan subtropis, tetapi juga bisa hidup di daerah yang beriklim sedang. Nyamuk ini jarang di temukan pada daerah dengan ketinggian lebih dari 2.000 - 2.500 meter. Tempat perindukannya bervariasi tergantung spesies, dan dapat di bagi menjadi 3 kawasan, yaitu pantai, pedalaman dan kaki gunung (Depkes, 2008).

#### **B. Epidemiologi**

Malaria termasuk salah satu penyakit pembunuh terbesar sepanjang sejarah umat Manusia. Setiap tahun ada satu juta manusia mati di seluruh dunia, 80% adalah anak- anak. Potensi malaria sangat luar biasa, lebih dari 2,2 milyar manusia tinggal di wilayah yang beresiko timbulnya malaria yaitu asia pasifik

tersebar di 10 negara di antaranya India, Cina, Indonesia, Banglades, Vietnam, dan Filipina. Wilayah ini sama dengan 67% Negara di dunia yang beresiko terkena penyakit malaria (Depkes, 2008).

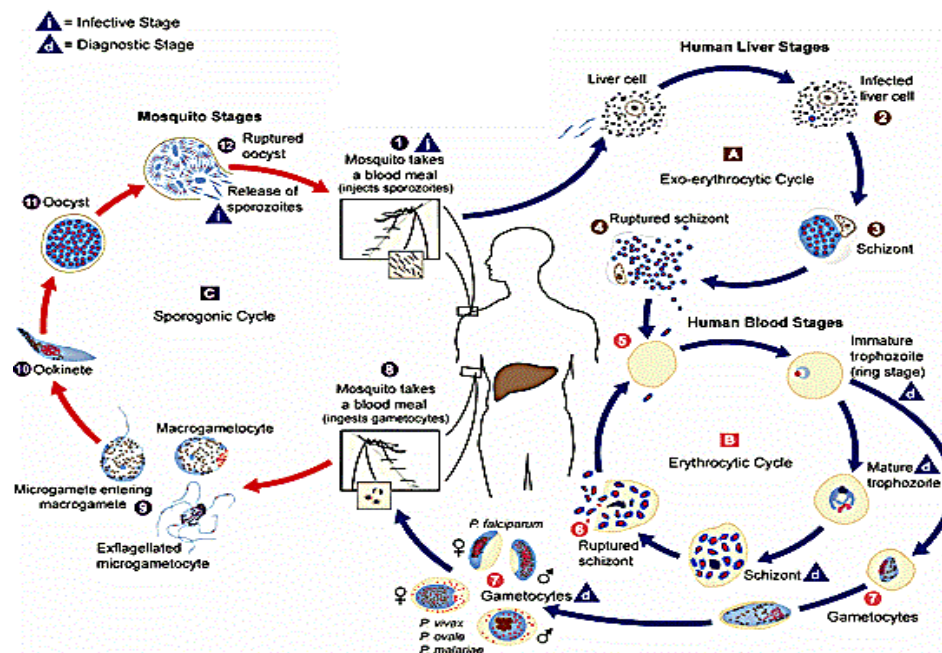
### C. Etiologi

Ada 4 jenis plasmodium penyebab Malaria pada manusia yaitu:

1. *Plasmodium vivax* menyebabkan malaria *vivax/tertian*
2. *Plasmodium falciparum* menyebabkan malaria *falciparum/tropika*
3. *Plasmodium malariae* menyebabkan *malariae/quartana* dan
4. *Plasmodium ovale* menyebabkan *malaria ovale*

Ciri utama genus plasmodium adalah adanya dua siklus hidup yaitu siklus seksual dan siklus aseksual, siklus hidup *plasmodium* dapat di lihat pada gambar

1.



Gambar 1. Siklus hidup Plasmodium (Depkes, 2007)

a. Siklus Seksual

Siklus ini di mulai saat nyamuk *Anopheles* betina menghisap darah manusia yang mengandung parasit malaria, parasit berbentuk seksual kemudian masuk kedalam perut nyamuk. Bentuk ini mengalami pematangan menjadi mikrogametosit dan makrogametosit, yang kemudian terjadi pembuahan membentuk *zygot* (ookinet). Selanjutnya, ookinet menembus dinding lambung nyamuk dan menjadi ookista. Jika ookista pecah, ribuan sporozoit di lepaskan dan bermigrasi mencapai kelenjar air liur nyamuk. Pada saat itu sporozoit siap menginfeksi ketika nyamuk mengigit manusia (Depkes, 2008)

b. Siklus Aseksual

Siklus ini di mulai saat nyamuk *Anopheles* menghisap darah manusia, maka sertamerta nyamuk mengeluarkan *sporozoit* yang berada pada kelenjar ludah ke dalam tubuh manusia, sekitar 30 menit *sporozoit* masuk ke sel hati dan menjadi *tropozoit* hati, kemudian berkembang menjadi *skizon* hati yang mengandung 10.000-30.000 *merozoit*, hal ini di sebut siklus eksoeritrositer yang berlangsung kurang lebih dua minggu (Santjaka, 2013).

**D. Gejala**

Gambaran khas dari penyakit malaria ialah adanya demam yang priodik, pembesaran limpa (*spletomegali*), dan anemia (turunnya kadar hemoglobin dalam darah).

## 1. Demam

Sebelum timbulnya demam biasa penderita malaria akan mengeluh lesu, sakit kepala, nyeri tulang dan otot, kurang nafsu makan, rasa tidak enak di bagian perut, diare ringan, dan kadang-kadang merasa dingin di punggung. Umumnya keluhan ini muncul pada penderita dengan malaria jenis *P.vivax* dan *P.ovale*, sedangkan pada malaria karena *P.falciparum* dan *P.malariae*, keluhan-keluhan tersebut tidak jelas.

Serangan demam yang khas pada malaria terdiri dari tiga stadium yaitu:

### a. Stadium Menggigil

Di mulai dengan perasaan kedinginan hingga menggigil. Pada saat menggigil seluruh tubuh bergetar, denyut nadi cepat tetapi lemah, bibir dan jari-jari tangan biru, serta kulit pucat. Pada anak-anak sering disertai kejang-kejang. Stadium ini berlangsung 15 menit - 1 jam dan dengan meningkatnya suhu badan.

### b. Stadium Puncak Demam

Penderita berubah menjadi panas tinggi. Wajah memerah, kulit kering dan terasa panas seperti terbakar, frekuensi napas meningkat, nadi penuh dan berdenyut keras, sakit kepala semakin hebat, muntah-muntah, kesadaran menurun, sampai timbul kejang (pada anak-anak). Suhu badan bisa mencapai 41°C. Stadium ini berlangsung selama 2 jam atau lebih diikuti dengan keadaan berkeringat.

### c. Stadium Berkeringat

Seluruh tubuh berkeringat banyak, sehingga tempat tidur basah. Suhu badan turun dengan cepat, penderita merasa sangat lelah, dan sering tertidur. Setelah bangun tidur penderita akan merasa sehat dan dapat melakukan tugas seperti biasa. Padahal, sebenarnya penyakit ini masih bersarang dalam tubuhnya. Stadium ini berlangsung 2-4 jam.

### 2. Pembesaran Limpa

Pembesaran limpa merupakan gejala khas pada malaria kronis. Limpa menjadi bengkak dan terasa nyeri. Pembengkakan tersebut di akibatkan oleh adanya penyumbatan sel-sel darah merah yang mengandung parasit malaria. Lama-lama konsistensi limpa menjadi keras karena bertambahnya jaringan ikat. Dengan pengobatan yang baik, limpa dapat berangsur normal kembali.

### 3. Anemia

Anemia atau penurunan kadar hemoglobin darah sampai di bawah normal di sebabkan penghancuran sel darah merah yang berlebihan oleh parasit malaria. Selain itu, anemia timbul akibat gangguan pembentukan sel darah merah di sum-sum tulang. Gejala anemia berupa badan lemas, pusing, pucat, penglihatan kabur, jantung berdebar-debar, dan kurang nafsu makan (Depkes RI,2008).

### E. Manifestasi Klinik

Gejala-gejala penyakit malaria dipengaruhi oleh daya tahan tubuh penderita, jenis plasmodium malaria, serta jumlah parasit yang menginfeksi. Waktu terjadinya infeksi pertama kali sampai timbulnya gejala penyakit disebut masa inkubasi, sedangkan waktu antara terjadinya infeksi sampai ditemukannya parasit malaria di dalam darah disebut periode prapaten. Masa inkubasi maupun periode prapaten ditentukan oleh jenis plasmodiumnya. Periode prapaten dan masa inkubasi *plasmodium*. Dapat di lihat pada tabel 2.

**Tabel 2.** Periode Prapaten dan Masa Inkubasi Plasmodium (Depkes, 2008).

No	Jenis plasmodium	Periode Prapaten	Prapaten Masa Inkubasi
1	P. vivax	12,2 hari	12-17 hari
2	P. falciparum	11 hari	9-14 hari
3.	P.malariae	32,7 hari	18-40 hari
4	P. ovale	12 hari	16-28 hari

### F. Tatalaksana Terapi Malaria *vivax* Tanpa Komplikasi

#### 1. Pengobatan Lini Pertama untuk Malaria *vivax*

Dapat menggunakan obat klorokuin maupun *artemisinin combination therapy*: Artesunat + Amodiakuin + Primakuin. Daerah yang telah tersedia ACT yang cukup dan telah ada data resistensi klorokuin terhadap malaria *vivax* dapat menggunakan ACT obat artsunat dan obat amodiakuin selama 3 hari dengan dosis tunggal harian obat amodiakuin basa 10 mg/kg BB dan

obat artsunat 4 mg/kg BB, obat primakuin di berikan selama 14 hari dengan dosis 0,25 mg/kg BB bersama dengan obat klorokuin. Obat Klorokuin di berikan 1 kali sehari selama 3 hari dengan dosis 25 mg basa/kg BB/hari. Pemakaian obat klorokuin tidak di anjurkan untuk daerah yang sudah resisten, sebaiknya menggunakan obat artesunat + amodiakuin.

Apabila pemberian obat tidak memungkinkan dengan perhitungan berat badan, maka pemberian obat dapat di berikan berdasarkan umur dapat di lihat pada tabel 3.

**Tabel 3.** Pengobatan lini pertama malaria *vivax* (Depkes, 2008).

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet per hari menurut kelompok umur				
		0-11 bulan	1-4 bulan	5-9 tahun	10-14 tahun	>15 tahun
1	Klorokuin	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	2	3-4
	Primakuin	-	-	$\frac{1}{4}$	$\frac{3}{4}$	1
2	Klorokuin	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	1	2	3-4
	Primakuin	-	-	$\frac{1}{4}$	$\frac{3}{4}$	1
3	Klorokuin	$\frac{1}{8}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	$1^{1/2}$	2
	Primakuin	-	-	$\frac{1}{4}$	$\frac{3}{4}$	1
4-14	Primakuin	-	-	$\frac{1}{4}$	$\frac{3}{4}$	1

## 2. Pengobatan Lini Kedua untuk Malaria *vivax*

Pengobatan lini kedua, kina + primakuin di tujukan untuk pengobatan Malaria *vivax* yang resisten terhadap klorokuin. Kina di berikan peroral, 3 kali sehari dengan dosis 10 mg/kg BB/hari selama 7 hari. Primakuin di berikan selama 14 hari dengan dosis 0,25 mg/kg BB/hari. Pemberian kina pada anak usia dibawah 1 tahun harus di hitung berdasarkan berat badan. Pengobatan lini kedua beerdasarkan umur dapat di lihat pada tabel 4.

**Tabel 4.** pengobatan lini kedua malaria *vivax* (Depkes,2008).

Hari	Jenis Obat	Jumlah tablet per hari menurut kelompok umur				
		0-11 bulan	1-4 tahun	5-9 tahun	10-14 tahun	>15 tahun
1-7	Kina	¼	½	1	2	3-4
1-14	Primakuin	-	¼	½	½	1

## G. Anti malaria

### 1. Klorokuin

Klorokuin adalah 4-aminokuinolon yang digunakan untuk mengobati dan mencegah malaria. *P. falciparum* yang resisten terhadap klorokuin tersebar di seluruh dunia, membuat klorokuin tidak bermanfaat untuk jenis plasmodium tersebut, tetapi klorokuin masih efektif untuk mengobati infeksi *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* (Depkes, 2008).



## 2. Amodiakuin

Amodiakuin adalah 4-aminokuinolon basa dengan model kerja serupa dengan klorokuin. Amodiakuin efektif terhadap *P. falciparum* resisten klorokuin (Depkes, 2008).

## 3. Antifolat

Antifolat diklasifikasi atas antifolat 1 dan 2. Antifolat tipe meliputi sulfonamid dan sulfon, menghambat sintesis folat dengan cara kompetisi dengan PABA, antifolat tipe 2 meliputi pyrimethamin dan proguanil, mencegah penggunaan folat dengan cara menghambat konversin dihidrofolat menjadi tetrafolat oleh dihydrofolat reduktase. Sulfonamida utama yang digunakan untuk malaria adalah sulfadoxin dan dari kelompok sulfon hanya dapson. Sulfonamida dan sulfon aktif terhadap bentuk eritrositik *P. falciparum* dan kurang aktif terhadap *P. vivax* tidak aktif terhadap hipnozoit atau sporozoit. Pyrimethamin-sulfadoxin telah digunakan secara luas untuk malaria yang resisten terhadap klorokuin tetapi resisten terhadap kombinasi ini juga telah berkembang (Depkes, 2008).

## 4. Sulfadoksin

Sulfadoksin adalah sulfonamida yang tereliminasi secara lambat dan sangat sukar larut dalam air. Struktur sulfonamida analog dengan antagonis kompetitif asam p-aminobenzoat. Kedua obat tersebut merupakan inhibitor kompetitif dihidropteroat sintase, enzim bakteri yang bertanggung jawab untuk inkorporasi asam p-aminobenzoat dalam sintesis asam folat (Depkes, 2008).

## 5. Pyrimethamin

Pyrimethamin adalah suatu diaminopyrimidin yang di gunakan akan dalam kombinasi dengan sulfonamida, biasanya sulfadoksin atau dapson. Pyrimethamin bekerja terhadap parasit bentuk erithrositik dengan cara menghambat dihidrofolat reduktase plasmodial, memblok secara tidak langsung sintesis asam nukleat parasit malaria. Pyrimethamin adalah skhizontosida kerja lambat dan diduga aktif terhadap bentuk pre-erithrositik parasit malaria dan menghambat perkembangan sporozoit di vector nyamuk. Pyrimethamin efektif terhadap ke empat spesies plasmodium, walaupun resistensi cepat berkembang. Pyrimethamin digunakan hanya dalam kombinasi dengan dapson atau sulfonamide (Depkes, 2008).

## 6. Proguanil

Termasuk skhizontosida darah kerja lambat dan diduga aktif terhadap bentuk pre-erithrositik tetapi tidak berkhasiat terhadap hipnozoit *P.vivax*. Proguanil juga mempunyai aktivitas sporontosida, membuat gametosit tidak infeksi terhadap vektor nyamuk. Proguanil diberikan dalam bentuk garam dalam kombinasi dengan atovakuon. Obat ini tidak digunakan dalam bentuk tunggal karena resistensi terhadap proguanil berkembang sangat cepat. Waktu paro proguanil 16 jam. Proguanil harus digunakan setiap hari (Depkes, 2008).

## 7. Klorproguanil

Klorproguanil adalah biguanida dan diberikan dalam bentuk garam. Hidroklorida kerja dan sifatnya serupa dengan proguanil. Tersedia dalam bentuk kombinasi dengan sulfon seperti dapson (Depkes, 2008).

## 8. Dapson

Dapson dapat di berikan untuk malaria, dalam kombinasi dengan antimalaria lain. Dapson menghambat dihidroperidin plasmodial (Depkes, 2008).

## 9. Meflokuin

Serupa dengan kuinin, meflokuin adalah 4-aminokuinolin yang aktif sebagai skizontosida darah terhadap ke empat spesies plasmodium yang menginfeksi manusia, tetapi tidak berefek terhadap bentuk hepatic. Oleh karena itu, untuk pengobatan infeksi *P. vivax* harus diikuti dengan primaquin untuk mengeliminasi hipnozoit. Kadangkala meflokuin dikombinasi penggunaannya dengan pyrimethamin (Depkes, 2008).

## 10. Artemisinin

Artemisinin adalah skhizontosida darah kerja cepat dan aktif terhadap semua spesies plasmodium termasuk yang resistensi terhadap klorokuin dan digunakan untuk mengobati malaria akut dan malaria serebral. Artemisinin tidak larut dalam air. Artemisinin mempunyai aktivitas terhadap bentuk aseksual, membunuh semua stadium dari cincin muda sampai skhizon. Terhadap *P.falciparum*, artemisinin juga membunuh gametosit yang secara umum hanya sensitif terhadap primaquin (Depkes, 2008).

#### 11. Artemether

Artemether adalah metilester dari dihidroartemisinin. Artemether lebih mudah larut dalam minyak dari pada artemisinin atau artesunat. Artemether dapat diberikan secara intramuskular dalam basis minyak atau secara oral. Artemether diformulasi bersama lumefantrin untuk terapi kombinasi (Depkes, 2008).

#### 12. Artesunat

Artesunat adalah garam natrium hemisuksinat ester artemisinin. Artesunat larut dalam air tetapi tidak stabil dalam bentuk larutan pada pH netral atau asam. Dalam bentuk injeksi, dengan adanya natrium bikarbonat, asam artesunat segera membentuk natrium artesunat sebelum disuntikan. Artesunat dapat diberikan secara oral, intramuskular atau intravena dan melalui rectal (Depkes, 2008).

#### 13. Dihidroartemisinin

Dihidroartemisinin adalah metabolit aktif utama derivat artemisinin, tetapi dihidroartemisinin dapat juga diberikan langsung secara oral atau melalui rektal. Dihidroartemisinin relatif tidak larut dalam air dan membutuhkan bahan tambahan lain untuk menjamin absorpsinya. Efektifitas pengobatannya sebanding dengan artesunat oral (Depkes, 2008).

#### 14. Artemotil

Awalnya artemotil dikenal sebagai arteeter. Artemotil adalah etil eterartemisinin, yang seperti artemether, telah digunakan secara luas.

Artemotil diformulasi berbasis minyak dan tidak larut dalam air. Artemotil diberikan hanya secara intramuskular saja (Depkes, 2008).

#### 15. Lumefantrin (Benflumetol)

Meflokuin, halofantrin dan lumefantrin adalah anti malaria kelompok arilamino alcohol Lumefantrin adalah derivat rasemik fluorin yang dikembangkan di Cina. Obat ini hanya tersedia untuk pemberian secara oral yang dikoformulasi dengan artemeter. ACT ini sangat efektif terhadap *P. falciparum* yang resisten multi obat (Depkes, 2008).

#### 16. Primakuin

Primakuin adalah satu-satunya 8-aminokuinolin yang direkomendasi untuk malaria saat ini. Etakuin dan tafenukuin adalah analog primakuin yang aktif dan dimetabolisme lambat yang saat ini sedang dalam uji klinis. Mekanisme kerjanya belum diketahui. Aksi antimalaria kedua obat tersebut terutama pada hipnozoit di hati dan dapat digunakan untuk pengobatan radikal khususnya untuk parasit yang mempunyai bentuk dorman di hati yaitu *P. vivax* dan *P. Ovale*. Primakuin efektif terhadap bentuk intrahepatik semua spesies plasmodium yang menginfeksi manusia. Primakuin digunakan untuk pengobatan radikal malaria yang disebabkan oleh *P. vivax*, dan *P. ovale* dan dikombinasi dengan skhizontosida darah untuk membasmi parasit pada stadium erithrositik (Depkes, 2008).

#### 17. Atovakuon

Atovakuon adalah antiparasit hidroksinaftokuinon yang aktif terhadap

semua spesies plasmodium yang menginfeksi manusia. Obat ini juga menghambat perkembangan tahap pre-erithrositik di hati, dan perkembangan oosist di tubuh nyamuk (Depkes, 2008).

#### 18. Kuinin

Kuinin bekerja terutama pada tahap trofozoit dewasa dan tidak menghambat perkembangan bentuk cinicin *P. falciparum*. Kuinin adalah skhizontosida darah yang efektif terhadap stadium erithrositik ke empat spesies plasmodium, tetapi tidak berefek pada stadium eksoeritrositik. Kuinin berkhasiat membunuh bentuk seksual *P. vivax*, *P. ovale*, dan *P. malariae*, tetapi tidak berefek terhadap gametosit *P. falciparum*. Kuinin tidak berefek pada tahap pre-erithrosit parasit malaria (Depkes, 2008).

#### 19. Tetrasiklin

Tetrasiklin adalah antibiotika yang berasal dari spesies *streptomyces*, namun saat ini yang digunakan adalah hasil sintesis. Tetrasiklin diberikan secara oral atau intravena dalam bentuk garam hidroklorida atau fosfat yang larut air walaupun dalam bentuk injeksi hanya stabil beberapa jam saja. Tetrasiklin adalah inhibitor ikatan aminoasil-tRNA selama proses sintesis protein. Doksisisiklin adalah tetrasiklin sintetik dengan waktu paro lebih panjang sehingga mudah ditentukan dosisnya (Depkes, 2008).

#### 20. Doksisisiklin

Dosisiklin adalah turunan dari tetrasiklin yang di gunakan seperti tetrasiklin. Doksisisiklin lebih disukai karena waktu paronya lebih panjang, absorsinya lebih baik, mempunyai profil keamanan yang lebih baik pada

penderita gangguan ginjal, walaupun penggunaannya pada penderita tersebut harus hati-hati. Doksisisiklin relatif tidak larut air tetapi sangat larut lipid. Doksisisiklin diberikan secara oral atau intravena dan tersedia dalam bentuk garam hidroklorida atau fosfat atau dalam bentuk kompleks dengan HCl dan kalsium klorida (Depkes, 2008).

#### 21. Klindamisin

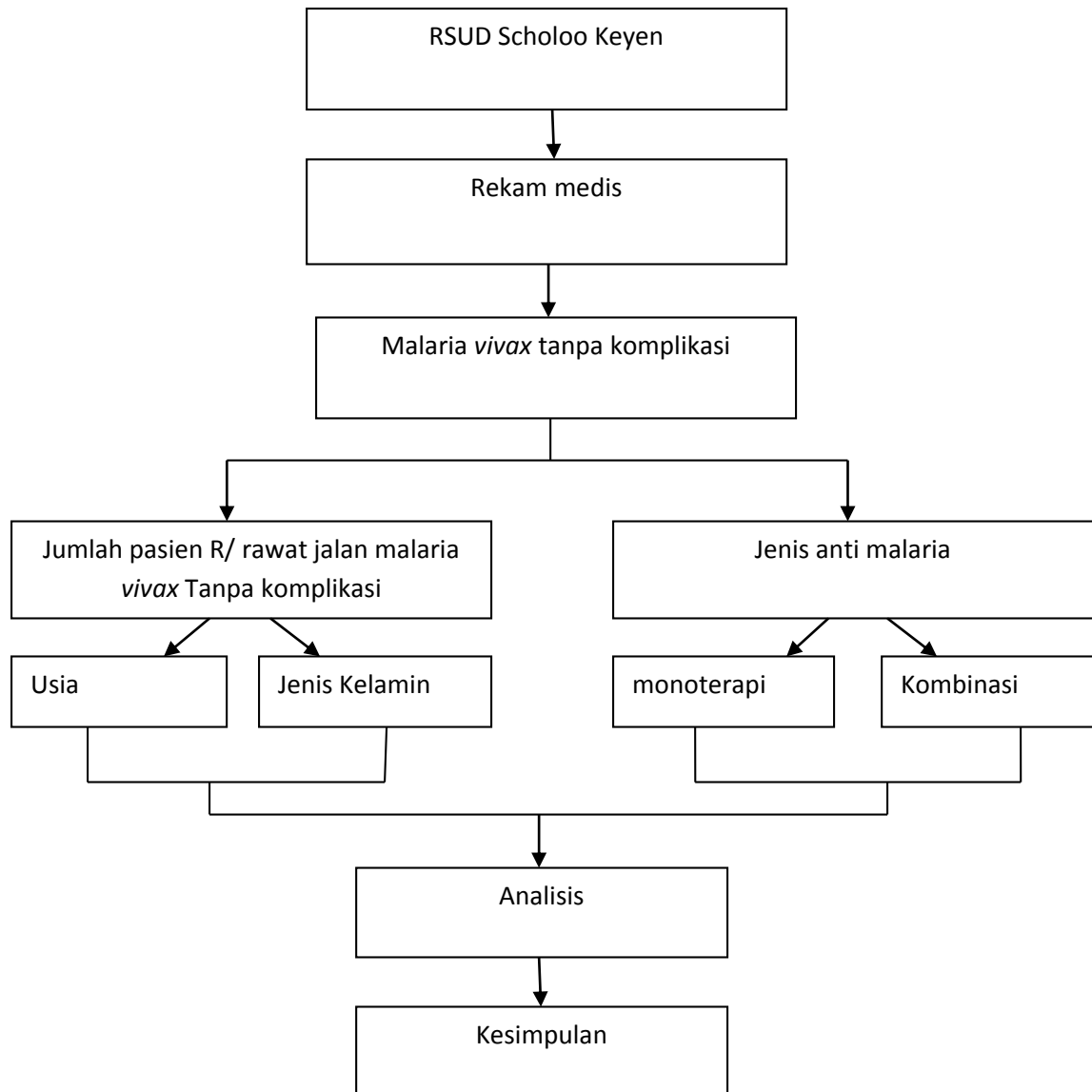
Klindamisin adalah antibiotika linkosamid, yaitu turunan klorinasi linkomisin. Klindamisin sangat larut air. Klindamisin menghambat tahap dini sintesis protein dengan mekanisme yang serupa dengan kerja makrolida. Klindamisin diberikan secara oral dalam bentuk kapsul klindamisin hidroklorida atau larutan dalam bentuk garam palmitat hidroklorida, atau dalam bentuk injeksi intramuskular atau intravena dalam bentuk fosfat (Depkes, 2008).

#### 22. Kemoprofilaksis

Kemoprofilaksis bertujuan untuk mengurangi risiko 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, penelitian lain-lain. Untuk kelompok individu yang akan bepergian dalam jangka waktu lama, sebaiknya menggunakan *personal protection* seperti kelambu, *repellant*, kawat kasa dan lain-lain (Depkes, 2008).

## H. Kerangka Konsep

Angka penderita malaria *vivax* pada RSUD Scholoo Keyen selalu bertambah sehingga di perlukan evaluasi penggunaan Anti malaria, kerangka konsep dapat di lihat pada gambar 2.



**Gambar 2.** Bagan Kerangka Konsep



## **I. Keterangan Empiris**

Penelitian di lakukan untuk memperoleh keterangan empiris mengenai gambaran profil penggunaan anti malaria pada pasien malaria *vivax* di RSUD Scholoo Keyen periode Januari - Mei 2015.