

Perubahan Radikal dalam Pengobatan Malaria di Indonesia

P.N. Harijanto

Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, RSU Bethesda Tomohon, Sulawesi Utara

PENDAHULUAN

Penyakit Malaria merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh Plasmodium dan disebarkan melalui gigitan nyamuk; penyakit ini sudah dikenal lebih dari 100 tahun yang lalu. Akan tetapi penyakit ini masih merupakan penyakit yang mendapat perhatian oleh WHO agar dapat dikendalikan melalui gerakan yang disebut sebagai *Roll Back Malaria (RBM)*. Salah satu butir pelaksanaan RBM ialah diagnosis dini dan pengobatan yang tepat untuk eradikasi malaria, termasuk usaha menurunkan morbiditas dan mortalitasnya.

Dalam tahun 1997-2001 terjadi peningkatan kasus malaria di seluruh wilayah Indonesia yaitu 10 kali lipat di Jawa dan Bali dan 4-5 kali lipat di luar Jawa dan Bali. Peningkatan kasus ini disertai dengan peningkatan kasus resisten terhadap obat standar yaitu khlorokuin (CQ) dan SP (Sulfadoksin-Pirimetamin) di hampir seluruh propinsi di Indonesia; di beberapa propinsi resistensi tersebut sudah melebihi 25 % sehingga obat-obat lama seperti khlorokuin, sulfadoksin-pirimetamin tidak dapat dipertahankan sebagai obat utama. Oleh karena itu perlu segera dilakukan langkah-langkah pengobatan baru malaria di Indonesia.

Penyebab mortalitas penyakit malaria ialah infeksi *Plasmodium falciparum* (Pf) yang dapat menyebabkan malaria berat baik pada orang dewasa maupun anak-anak. Kejadian malaria berat masih merupakan ancaman karena mortalitasnya masih bervariasi dari 10-50 % tergantung dari kemampuan diagnosis dan pelayanan kesehatan untuk pengobatan yang adekuat. Masalah lain ialah keterlambatan diagnosis dan penanganan baik dari pasien maupun tenaga medik, serta resistensi terhadap obat-obat malaria.

PENATALAKSANAAN MALARIA RINGAN / TANPA KOMPLIKASI :

Berdasarkan pertemuan komisi ahli malaria (KOMLI), strategi pengobatan malaria secara nasional telah direkomendasikan untuk diubah. Hal ini karena sudah terjadi multiresistensi terhadap obat standard (CQ, SP) di lebih dari 25 % propinsi di Indonesia. Perubahan mendasar ini sesuai dengan rekomendasi global WHO untuk menggunakan obat

golongan artemisinin yang dikombinasikan dengan obat lain sebagai obat lini pertama dalam pengobatan malaria. Pengobatan tersebut disebut *Artemisinin based Combination Therapy (ACT)*

Tabel 1. Obat-obat golongan artemisinin

	Nama Obat	Kemasan/ tablet/cap	Dosis
1	Artesunat	Oral: 50mg/200mg Injeksi im/iv : 60 mg/amp Suppositoria : 100 / 200 mg/sup	Hari I : 2 mg/kgbb., 2 x sehari, hari II - V : dosis tunggal 2,4 mg/kg hari I; 1,2 mg/kg/ hari minimal 3 hari / bisa minum oral 1600 mg/ 3 hari atau 5 mg/kg/ 12 jam
2	Artemeter	Oral : 40mg/ 50mg Injeksi 80 mg/amp	4mg/kg dibagi 2 dosis hari I; 2mg/kg/ hari untuk 6 hari 3,2 mg/kg BB pada hari I; 1,6 mg/kg selama 3 hari/ sampai bisa minum oral
3	Artemisinin	Oral 250mg Suppositoria: 100/200/300 / 400/ 500mg/supp	20mg/kg dibagi 2 dosis hrl; 10mg/kg untuk 6 hari 2800mg/ 3 hari; yaitu 600 mg dan 400mg hari 1 dan 2 x 400 mg , 2 hari berikutnya
4	Dihidroartemisinin	Oral : 20/60/80 mg Suppositoria : 80 mg/ sup	2mg/kg BB/dosis 2 x sehari hari 1 dan 1 x sehari 4 hari selanjutnya
5	Artheether	Injeksi i.m : 150mg/amp	β - artheether (artemotil) : 4,8 dan 1,6 mg/kg 6 jam kemudian dan hari I; 1,6 mg/kg 4 hari selanjutnya

Golongan Artemisinin :

Berasal dari tanaman *Artemisia annua. L* (bahasa Cina : Qinghaosu). Termasuk kelompok seskuiterpen lakton yang mempunyai beberapa formula seperti : artemisinin, artemeter, arte-eter, artesunat, asam artelinik dan dihidroartemisinin. Obat ini bekerja sangat cepat dengan waktu paruh kira-kira 2 jam, larut dalam air, bekerja sebagai obat sizontosidal darah.

Hasil beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemakaian tunggal menimbulkan rekrudensi, oleh karena itu direko-

mendasakan untuk dipakai dalam kombinasi dengan obat anti malaria lain; dengan demikian juga akan memperpendek lama pemakaian obat. Obat ini cepat diubah dalam bentuk aktifnya dan tersedia dalam bentuk oral, parenteral/injeksi dan suppositoria.

PENGGUNAAN ACT (*Artemisinin-based Combination Therapy*)

Penggunaan golongan artemisinin secara monoterapi akan mengakibatkan rekrudensi. Karenanya WHO memberikan petunjuk penggunaan artemisinin dengan mengkombinasikan dengan obat anti malaria yang lain; disebut *Artemisinin-based Combination Therapy (ACT)*. Kombinasi obat ini dapat berupa kombinasi dosis tetap (*fixed dose*) atau kombinasi tidak tetap (*non-fixed dose*). Kombinasi dosis tetap lebih memudahkan pemberian. Contoh ialah *Co-artem* yaitu kombinasi artemeter (20mg) + lumefantrine (120mg). Dosis Coartem 2 x 4 tablet sehari selama 3 hari. Kombinasi tetap lain ialah dihidroartemisinin (40mg) + piperakuin (320mg) yaitu *Artekin*. Dosis Artekin untuk dewasa : dosis awal 2 tablet, 8 jam, 24 jam dan 32 jam kemudian, masing-masing 2 tablet.

Kombinasi ACT yang tidak tetap saat ini misalnya :

1. Artesunate + mefloquine
2. Artesunate + amodiaquine
3. Artesunate + klorokuin
4. Artesunate + sulfadoksin-pirimetamine
5. Artesunate + pyronaridine
6. Artesunate + chlorproguanil-dapsone (CDA/ Lapdap plus)
7. Dihidroartemisinin + Piperakuin + Trimethoprim (Artecom)
8. Artecom + primakuin (CV8)
9. Dihidroartemisinin + naphthoquine

Tabel 2 : Dosis pemakaian Artesdiaquine berdasarkan umur :

Obat / Umur	Hari	1-5 th	5-10th	10-15th	>15th
Artesunate (50 mg)	H1	1	2	3	4
	H2	1	2	3	4
	H3	1	2	3	4
Total tablet		3	6	9	12
Amodiaquine (200mg)	H1	1	1 ½	2 ½	3
	H2	½	1 ½	2 ½	3
	H3	½	1	1	1 ½
Total tablet		2	4	6	7 ½ - 8

Dari kombinasi di atas yang tersedia di Indonesia saat ini ialah kombinasi artesunate + amodiakuin dengan nama dagang Artesdiaquine atau Artesumoon. Obat Artesdiaquine tersedia untuk program yang saat ini diedarkan ke 10 propinsi. Obat ini dalam sediaan terpisah yaitu tablet kecil artesunate 50 mg sebanyak 12 tablet; dan tablet besar amodiaquine 200 mg sebanyak 8 tablet, dikemas dalam satu dos. Dosis untuk orang dewasa yaitu artesunate 200mg (4 tablet) pada hari I-III. Untuk amodiaquine dosisnya 25 -30 mg/kgbb. selama 3 hari yaitu 3 tablet hari I dan II dan 11/2 – 2 tablet hari III atau 10 mg/kgbb. hari I & II dan 5 mg/kgbb. pada hari III.

Artesumoon sedang diregistrasikan dan akan beredar di apotik, ialah kombinasi yang dikemas dalam blister dengan aturan pakai untuk dewasa tiap blister/hari (artesunate + amodiakuin) diminum selama 3 hari. Pengembangan pengobatan masa depan ialah tersedianya formula kombinasi yang mudah bagi penderita baik dewasa maupun anak (dosis tetap), paling poten dan efektif dengan toksisitas rendah. Sekarang sedang dikembangkan obat semi sintetik artemisinin seperti artemisone atau trioxalones sintetik.

Pemakaian obat golongan artemisinin HARUS disertai/ dibuktikan dengan pemeriksaan parasit yang positif, setidaknya dengan tes cepat antigen yang positif. Kasus malaria klinis atau tidak ada hasil pemeriksaan parasitologik TETAP menggunakan obat non-ACT.

PENGOBATAN MALARIA DENGAN OBAT NON-ACT

Walaupun resistensi terhadap obat-obat standar golongan non ACT telah dilaporkan dari seluruh propinsi di Indonesia, di beberapa daerah/kasus masih cukup efektif baik terhadap klorokuin maupun sulfadoksin pirimetamin (kegagalan masih kurang 25%). Oleh karenanya beberapa daerah masih menggunakan obat standar seperti klorokuin dan sulfadoksin-pirimetamin dengan pengawasan respon pengobatan.

Obat non-ACT ialah :

1. Klorokuin difosfat/ sulfat, 250 mg garam (150 mg basa), dosis 25 mg basa/kgbb. untuk 3 hari, terbagi 10 mg/kgbb. hari I dan hari II, 5 mg/kgbb. pada hari III. Pada orang dewasa biasa dipakai dosis 4 tablet hari I & II dan 2 tablet hari III. Dapat dipakai untuk *P. falciparum* maupun *P. vivax*. Bila gagal dengan klorokuin dapat menggunakan SP (tidak untuk vivax) atau obat ACT atau Kina.
2. Sulfadoksin-Pirimetamin(SP) (500 mg sulfadoksin + 25 mg pirimetamin): dosis dewasa 3 tablet dosis tunggal (1x). Dosis anak memakai pedoman pirimetamin 1,25 mg/kgbb. Obat ini hanya dipakai untuk *P.falciparum* ; tidak efektif untuk *P. vivax*. Bila gagal, dapat menggunakan obat ACT atau Kina.
3. Kina sulfat (220 mg/tablet): dosis yang dianjurkan ialah 3 x 10 mg/kgbb. selama 7 hari, dapat dipakai untuk *P. falciparum* maupun *P. vivax*. Kina dipakai sebagai obat cadangan untuk mengatasi resistensi terhadap klorokuin, SP dan ACT. Pemakaian obat ini untuk waktu yang lama (7 hari) sering gagal karena tidak digunakan/dipakai sampai selesai (compliance rendah).
4. Primakuin (15 mg/tablet) : sebagai obat pelengkap / pengobatan radikal terhadap *P. falciparum* maupun *P. vivax*. Pada *P. falciparum* dosisnya 45mg (3 tablet) dosis tunggal untuk membunuh gamet; sedangkan untuk *P. vivax* dosisnya 15mg/hari selama 14 hari untuk membunuh gamet dan hipnozoit (anti-relaps).

Penggunaan obat kombinasi non-ACT

Jika pola resistensi masih rendah, belum terjadi multiresistensi, dan belum tersedia obat golongan artemisinin, dapat digunakan obat standar yang dikombinasikan.

Contohnya adalah sebagai berikut :

1. Klorokuin + Sulfadoksin-Pirimetamin

2. SP + Kina
3. Klorokuin + Doksisisiklin/ Tetrasiklin
4. SP + Doksisisiklin/ Tetrasiklin
5. Kina + Doksisisiklin/ Tetrasiklin
6. Kina + Klindamisin

Pemakaian obat-obat kombinasi ini juga harus dipantau respon pengobatannya sebab resistensi terhadap obat malaria berlangsung cepat dan meluas.

PEMANTAUAN RESPON PENGOBATAN

Pemantauan respon pengobatan sangat penting untuk deteksi dini kegagalan pengobatan, untuk mencegah terjadinya morbiditas dan mortalitas. Penderita diminta datang kontrol pada hari ke 2 atau 3 untuk diperiksa kembali, dibuat sediaan darahnya dan pemeriksaan klinis dan pengukuran suhu tubuh. Dikatakan gagal pengobatan, apabila terdapat salah satu kriteria berikut (WHO, 2001):

a. *Gagal pengobatan dini (early treatment failure):*

Didefinisikan sebagai berkembangnya menjadi 1 atau lebih kondisi berikut ini pada 3 hari pertama pengobatan :

- Parasitemia dengan komplikasi malaria berat/memburuk pada hari 1, 2, 3.
- Parasitemia pada hari ke 2 > hari 0.
- Parasitemia pada hari ke 3 (hitung parasit >25 % dari hari 0)
- Parasitemia pada hari ke 3 dengan suhu aksila > 37,5 ° C.

b. *Gagal pengobatan kasep (late treatment failure)*

Didefinisikan sebagai berkembangnya menjadi 1 atau lebih kondisi berikut ini antara hari ke 4 s/d ke 28; dibagi dalam 2 sub grup :

Late Clinical (and Parasitological) Failure (LCF) :

- Parasitemia (spesies sama dengan hari ke 0) dengan komplikasi malaria berat setelah hari ke 3.
- Suhu aksila > 37,5°C disertai parasitemia antara hari ke 4 s/d ke 28.

Late Parasitological Failure (LPF) :

- Parasitemia (spesies sama dengan hari ke 0) pada hari ke 7, 14 atau 28 tanpa disertai peningkatan suhu aksila (< 37,5°C).

TATALAKSANA MALARIA BERAT

Manifestasi malaria berat sangat beraneka ragam dan WHO melalui grup konsultasi malaria mendefinisikan malaria berat sebagai : Infeksi plasmodium falsiparum bentuk aseksual dengan satu atau lebih komplikasi sebagai berikut : malaria cerebral (coma) yang tidak disebabkan oleh penyakit lain atau lebih dari 30 menit setelah serangan kejang; anemia berat (Hb < 5 g% atau hematokrit < 15 %) pada keadaan parasit > 10.000/uL; gagal ginjal akut (kreatinin > 3 mg% dan urine kurang dari 400 ml/ 24 jam pada orang dewasa atau 12 ml/kg bb. pada anak-anak); edema paru / ARDS; hipoglikemi : gula darah < 40 mg%; gagal sirkulasi : tekanan sistolik < 70 mmHg (anak < 50 mmHg); hipertermi : > 40°C; perdarahan/ gangguan koagulasi; kejang lebih dari 2 kali/ 24 jam; asidosis dengan pH < 7.25 / plasma bikarbonat <15mmol/L; hemoglobinuri (bukan karena obat anti malaria pada

kekurangan G-6-PD); diagnosis post-mortem dengan ditemukannya parasit yang padat di pembuluh kapiler. Beberapa keadaan lain yang juga digolongkan sebagai malaria berat ialah gangguan kesadaran ringan (obtundasi yang tak bisa dibangunkan); kelemahan otot (tak bisa duduk/berjalan); hiperparasitemia > 5 % pada non-imun (> 20% pada semua orang) ; ikterik (bilirubin > 3 mg% bila disertai gagal organ lain/ hiperparasitemia); hiperpireksia (suhu rektal > 40° C).

PENANGANAN MALARIA BERAT

Penanganan malaria berat tergantung kecepatan dan ketepatan diagnosis seawal mungkin. Sebaiknya penderita yang diduga menderita malaria berat dirawat intensif untuk pengawasan serta tindakan yang tepat.

Prinsip penanganan malaria berat ialah :

- A. Tindakan umum/ tindakan perawatan
- B. Terhadap parasitemianya; yaitu dengan:
 1. Pemberian obat anti malaria
 2. *Exchange transfusion* (transfusi ganti)
- C. Pemberian cairan / nutrisi
- D. Penanganan terhadap gangguan fungsi organ yang mengalami komplikasi.

a. *Tindakan umum (Tindakan perawatan di ruang gawat darurat/ perawatan intensif/ICU)*

1. Pertahankan fungsi vital : sirkulasi, respirasi, kebutuhan cairan dan nutrisi.
2. Hindari trauma : dekubitus, jatuh dari tempat tidur
3. Hati-hati komplikasi: kateterisasi, dekubitus, edema paru karena overhidrasi
4. *Monitoring* : suhu, nadi, tensi, dan respirasi tiap 1/2 jam. Perhatikan timbulnya ikterus dan perdarahan.
5. *Monitoring* : ukuran dan reaksi pupil, kejang, tonus otot.
6. Baringkan/ posisi tidur sesuai dengan kebutuhan
7. Sirkulasi: posisi Trendelenburg pada hipotensi. Perhatikan warna dan temperatur kulit
8. Cegah hiperpireksi:
 - jangan memakai botol panas/ selimut listrik
 - kompres air/ air es/ alkohol
 - kipas dengan kipas angin/ kertas
 - baju yang tipis/ terbuka
 - cairan cukup
9. Pemberian cairan : oral, sonde, infus, maksimal 1500 ml.
 - cairan masuk dan keluar diukur per 24 jam
 - kurang cairan akan memperberat fungsi ginjal
 - kelebihan cairan menyebabkan edema paru
10. Diet : porsi kecil dan sering, cukup kalori, karbohidrat dan garam.
11. Perhatikan kebersihan mulut
12. Perhatikan diuresis dan defekasi, aseptik kateterisasi.
13. Kebersihan kulit : mandikan tiap hari dan keringkan .
14. Perawatan mata : hindari trauma, tutup dengan kain/kasa lembab.
15. Perawatan anak :
 - hati-hati aspirasi, isap lendir sesering mungkin.
 - letakkan posisi kepala sedikit rendah.
 - posisi diubah cukup sering.
 - pemberian cairan dan obat harus hati-hati.

b. Pemberian obat anti malaria pada malaria berat

Berbeda dengan malaria biasa karena pada malaria berat diperlukan daya bunuh parasit secara cepat dan bertahan cukup lama di darah untuk segera menurunkan derajat parasitemi. Oleh karena itu dipilih pemakaian obat parenteral (intravena /per infus/ intramuskuler) yang efeknya cepat dan kurang menyebabkan resistensi.

1. Derivat Artemisinin

Obat baru berasal dari China (Qinghaosu) dengan efektivitas tinggi terhadap strain multiresisten.

Ada 3 jenis:

a. **Artesunate** dalam bentuk puder, dikemas dengan pelarutnya dapat diberikan i.v/i.m. Baik iv maupun im pada studi di Afrika atas anak-anak memberikan klirens parasit yang sama adekuat. Pada studi SEAQUAMAT, di 4 negara meliputi 1461 kasus malaria berat, artesunate menurunkan mortalitas 34.7% secara absolut dibandingkan kina (CI 95%; p= 0.0002) (mortalitas quinine 22% vs. mortalitas artesunate 15%). Keuntungan lain ialah efek hipoglikemi yang kurang dan efek kardiotoxik yang juga minimal. Dosis artesunate ialah : 2,4 mg/kgbb. pada jam 0, jam 12, jam 24 dan seterusnya tiap 24 jam sampai penderita sadar/membaik. Bila penderita sadar pemberian parenteral diganti oral dengan dosis 2 mg artesunate/kgbb./hari sampai hari ke-7. Untuk mencegah rekrudensi ditambahkan doksisisiklin 2 x 100 mg/hari selama 7 hari atau tetrasiklin 3 x 500 mg/hari selama 7 hari. Untuk penderita ibu hamil dan anak-anak digunakan klindamisin 2 x 150 mg/hari selama 7 hari.

b. **Artemeter** dalam larutan minyak dan diberikan i.m. Di beberapa tempat di Indonesia artemeter memberikan respon cukup baik pada malaria berat yang tidak berbeda dengan pengobatan kina; artemeter kurang menyebabkan hipoglikemi. Dosis Artemeter 3,2 mg/kgbb.i.m dosis *loading* dibagi 2 dosis (tiap 12 jam), diikuti dengan 1,6 mg/kgbb./24 jam selama 4 hari. Pada dua penelitian skala besar paling akhir di Vietnam dan Afrika, dilaporkan artemeter i.m dapat mempercepat hilangnya parasit tetapi memperpanjang masa koma dan tidak berbeda mortalitasnya dibandingkan dengan pengobatan kina.

c. **Artemisinin** dalam bentuk suppositoria, yang ada ialah artesunate, dihidroartemisinin dan artemisinin. Bentuk suppositoria dapat dipakai sebagai obat malaria berat khususnya pada anak-anak, kasus muntah-muntah atau keadaan lain yang tidak memungkinkan pemberian parenteral. Pada beberapa studi di Thailand maupun Afrika, penggunaan artesunate suppositoria sama efektif dengan pengobatan parenteral.

2. Kina (Kina HCl/ Kinin Antipirin)

Kina merupakan obat anti-malaria yang sangat efektif untuk semua jenis plasmodium dan efektif sebagai sizontosida maupun gametosida. Dipilih sebagai obat utama untuk malaria berat karena masih berefek kuat terhadap *P.falciparum* yang resisten terhadap klorokuin, dapat diberikan dengan cepat per infus (i.v) dan cukup aman.

Cara pemberian dan dosis:

- Dosis *loading* 20 mg/kgbb. Kina HCl dalam 100-200 ml. Dextrose 5% (atau NaCl 0,9%) diberikan selama 4 jam, dilanjutkan dengan 10 mg/kg.bb dalam 200 ml. Dextrose 5% diberikan dalam 4 jam, selanjutnya dosis yang sama diberikan tiap 8 jam. Jika penderita sudah sadar, kina diberikan peroral dengan dosis 3x 10 mg/kgbb./ tiap 8 jam selama 7 hari dihitung dari pemberian hari I pemberian parenteral. Dosis *loading* tidak dianjurkan untuk penderita yang telah mendapat kina atau meflokuin 24 jam sebelumnya, tidak diberikan pada usia lanjut atau jika pada EKG dijumpai pemanjangan Q-Tc interval ataupun aritmia.
- Digunakan dosis tetap 500 mg Kina HCl (dihitung bb. rata-rata 50 kg) dilarutkan dalam Dextrose 5% diberikan selama 6 - 8 jam berkesinambungan tergantung kebutuhan cairan tubuh. Pada penelitian di Minahasa ternyata dosis awal 500 mg/ 8 jam per infus mortalitasnya lebih rendah dibandingkan dosis awal 1000 mg. Cara pemakaian ini lebih sederhana karena tidak memerlukan pemakaian mikro-drip.
- Kina dapat diberikan secara intramuskuler bila tidak mungkin melalui infus. Dosis *loading* 20 mg/kgbb./i.m terbagi di 2 tempat suntikan, kemudian diikuti dengan dosis 10 mg/kgbb. tiap 8 jam sampai penderita bisa minum per oral.

3. Kinidin

Bila kina tidak tersedia maka isomernya yaitu kinidin cukup aman dan efektif sebagai anti malaria. Dosis: *loading* 15 mg basa/kgbb. dilarutkan dalam 250 ml. cairan isotonik diberikan dalam 4 jam, diteruskan dengan 7,5 mg basa/kgbb. dalam 4 jam, tiap 8 jam dilanjutkan per oral setelah sadar.

Catatan :

- Kinidin efektif bila sudah terjadi resistensi terhadap Kina.
- Kinidin lebih toksik dibandingkan Kina.
- Kinidin juga menimbulkan hipoglikemi

Beberapa hal yang perlu diperhatikan pada pemberian kina:

- Kina tidak diberikan intra-vena (i.v) bolus karena efek toksik pada jantung dan saraf. Jika harus diberikan i.v caranya diencerkan dengan 30-50 ml cairan isotonis dan diberikan i.v lambat (dengan pompa infus) selama 30 menit.
- Pemberian Kina dapat diikuti dengan hipoglikemi karenanya perlu diperiksa gula darah/ 8 jam.
- Dosis di atas TIDAK BERBAHAYA bagi wanita hamil.
- Bila pemberian sudah 48 jam dan belum ada perbaikan, dan atau penderita dengan gangguan fungsi ginjal dosis dapat diturunkan setengahnya (30-50%).
- Pemberian dosis *loading* memerlukan pengamatan cermat, sebaiknya digunakan mikrodrip untuk menyesuaikan dengan kebutuhan cairan.

4. Klorokuin

Klorokuin masih merupakan OAM yang efektif terhadap *P. falciparum* yang sensitif terhadap klorokuin. Keuntungannya tidak menyebabkan hipoglikemi dan tidak mengganggu kehamilan. Dengan meluasnya resistensi terhadap klorokuin, obat ini sudah jarang dipakai untuk pengobatan malaria berat.

Dosis *loading* : klorokuin 10 mg basa/kgbb. dilarutkan 500 ml cairan isotonis diberikan dalam 8 jam, dan dilanjutkan dengan dosis 5 mg basa/ kgbb. per infus selama 8 jam diulang 3 kali (dosis total 25 mg/kgbb. selama 32 jam)

Bila cara i.v per infus tidak mungkin, diberikan secara intra muskuler atau sub-kutan dengan cara:

* 3,5 mg/ kgbb. kloroluin basa tiap 6 jam interval atau,

* 2,5 mg/ kgbb. klorokuin basa tiap 4 jam.

Bila penderita sudah dapat minum oral pengobatan parenteral segera dihentikan; biasanya setelah 2 x pemberian parenteral.

Exchange Transfusion (transfusi ganti)

Tindakan *exchange transfusion* dapat menurunkan secara cepat pada keadaan parasitemi. Pada malaria berat tindakan transfusi ganti berguna untuk : mengeluarkan eritrosit yang berparasit, menurunkan kadar toksin hasil parasit dan metabolisemenya (sitokin & radikal bebas) dan memperbaiki anemianya.

Indikasi transfusi tukar (*exchange blood transfusion*/EBT) adalah :

- Parasitemia > 30 % tanpa komplikasi berat
- Parasitemia > 10 % disertai komplikasi berat lainnya seperti : malaria serebral, ARF, ARDS, *jaundice* (bilirubin total > 25 mg%) dan anemia berat.
- Parasitemia > 10 % dengan gagal pengobatan setelah 12-24 jam pemberian kemoterapi anti malaria yang optimal.
- Parasitemia > 10 % disertai prognosis buruk (misal : lanjut usia, adanya *late stage parasites*/skizon di darah perifer)

Pastikan darah transfusi bebas infeksi (malaria, HIV, hepatitis) dan ada fasilitas untuk melakukan dan memantau prosedur transfusi ganti.

C. PEMBERIAN CAIRAN DAN NUTRISI

Pemberian cairan merupakan bagian yang penting dalam penanganan malaria berat. Pemberian cairan yang tidak adekuat (kurang) akan menyebabkan timbulnya nekrosis tubuler akut. Sebaliknya pemberian cairan yang berlebihan dapat menyebabkan edema paru.

Sebagian penderita malaria berat sudah mengalami sakit beberapa hari lamanya sehingga mungkin *intake* sudah berkurang, penderita juga sering muntah-muntah, dan bila demam tinggi akan memperberat keadaan dehidrasi. Pemberian cairan hendaknya diperhitungkan lebih tepat, misalnya: cairan *maintenance* diperhitungkan berdasar berat badan, untuk bb. 50 kg dibutuhkan cairan 1500 ml.;dehidrasi ringan ditambah 10 %, dehidrasi sedang ditambah 20% dan dehidrasi berat ditambah 30%. Setiap kenaikan suhu 10°C ditambah 10%.

Monitoring pemberian cairan lebih akurat bila terpasang *CVP line* yang tidak selalu dapat dilakukan di fasilitas kesehatan tingkat puskesmas/ RS Kabupaten. Sering pemberian cairan dengan perkiraan, misalnya 1500 - 2000 ml/ 24 jam. Mashaal membatasi cairan 1500 ml/24 jam untuk menghindari edema paru; yang sering dipakai ialah Dextrose 5% untuk menghindari hipoglikemi khususnya pada pemberian kina. Bila kadar elektrolit (Natrium) dapat diukur, dipertimbangkan pemberian NaCl.

D. PENANGANAN KERUSAKAN/ GANGGUAN FUNGSI ORGAN

1. Tindakan/ pengobatan tambahan pada malaria serebral

Kejang merupakan salah satu komplikasi malaria serebral. Penanganan/ pencegahan kejang penting untuk menghindari aspirasi.

Caranya dapat dipilih di bawah ini :

- a. Diazepam : i.v 10 mg; atau intra-rektal 0,5-1,0 mg/ kgbb
- b. Paradelhid : 0,1 mg/kgbb.
- c. Klormetiazol (bila kejang berulang) dipakai 0,8 % larutan infus sampai kejang hilang
- d. Fenitoin : 5 mg/kgbb. i.v diberikan selama 20 menit.
- e. Fenobarbital

Pemberian fenobarbital 3,5 mg/kgbb. (umur di atas 6 tahun) mengurangi risiko konvulsi.

Anti-TNF, pentoxifylline dan desferioxamine, prosta-cyclin, acetylcystein merupakan obat-obat yang pernah dicoba untuk malaria serebral tetapi tidak terbukti manfaatnya, sedangkan heparin, dextran, cyclosporine, epinephrine dan hiperimmunglobulin tidak terbukti berpengaruh menurunkan mortalitas. Kortikosteroid seperti deksametason baik dosis sedang ataupun dosis tinggi tidak terbukti menurunkan mortalitas pada malaria serebral, karena itu seyogyanya tidak digunakan lagi. Penggunaan steroid justru memperpanjang lamanya koma dan menimbulkan banyak efek samping seperti pneumoni dan perdarahan gastro-intestinal.

2. Tindakan/ pengobatan pada gagal ginjal akut

Bila terjadi oliguri (dehidrasi) berikan infus 300 - 500 ml NaCl 0.9% untuk rehidrasi sesuai dengan perhitungan kebutuhan cairan; jika produksi urin < 60 ml/ jam, diberi furosemid 40-80 mg iv. Jika setelah 2-3 jam tak ada urin, pertimbangkan dialisis, makin dini dilakukan prognosis lebih baik.

Bila penderita hipotensi, dopamin dapat diberikan dengan dosis 2,5-5,0 ug/kg/menit. Kebutuhan protein dibatasi 20 g/hari dan kalori dalam bentuk diet karbohidrat 200 g/hari. Hemodialisis lebih baik dari dialisis peritoneal mengingat efek samping perdarahan dan infeksi.

Indikasi dialisis antara lain ialah uremi, gejala kelebihan cairan seperti edema paru atau gagal jantung kongestif, adanya bising gesek perikard, hiperkalemi, asidosis $\text{HCO}_3^- < 15$ mEq/L. Bila terjadi hiperkalemi, diberikan regular insulin 10 unit i.v/ i.m bersama-sama 50 ml dekstrose 40 %, *monitor* gula darah dan kalium serum. Dapat juga diberikan 10-20 ml kalsium glukonat 10% i.v pelan-pelan. Alternatif lain yaitu resonium A 15 g/8 jam per oral atau resonium enema 30 g/8 jam.

Bila kadar kalium darah tak bisa diperiksa dapat dilakukan *monitoring* elektrokardiografi. Hipokalemi terjadi pada 40 % penderita malaria serebral. Bila kalium 3,0 - 3,5 mEq/L diberikan 25 mEq KCl per infus; kalium 2,0 - 2,9 mEq/L diberikan 50-75 mEq KCl per infus. Maksimal 100 mEq/ hari Jangan diberikan i.v bolus.

Hiponatremi dapat menurunkan kesadaran. Kebutuhan Natrium: $\text{BB (kg)} \times 60 \% \times \text{Na. defisit (mEq/L)}$. Satu liter

NaCl 0,9% = 154 mEq; 1 g NaCl puyer = 17 mEq.

Bila dikuatirkan terjadi edema paru, dapat diberikan THAM (tris-hydroxymethyl-aminomethan) atau pyruvate dehydrogenase activator dichloroacetate. Dialisis merupakan pilihan terbaik.

Asidosis (pH <7,15) merupakan komplikasi akhir malaria berat dan sering bersama-sama dengan kegagalan fungsi ginjal. Pengobatannya dengan bikarbonat.

Kebutuhan Bikarbonat = $\frac{1}{3}$ bb.(kg) x defisit bikarbonat = ml 8,4 % NaHCO₃.

3. Tindakan terhadap malaria biliosa

Vitamin K 10 mg/ hari i.v dapat diberikan selama 3 hari untuk memperbaiki faktor koagulasi yang tergantung vit. K. Gangguan faktor koagulasi lebih sering dijumpai pada penderita dengan ikterik berat. Hati-hati dengan obat-obatan yang mengganggu fungsi hati seperti parasetamol, tetrasiklin.

4. Hipoglikemi

Periksa kadar gula darah segera pada setiap penderita malaria berat (malaria serebral, malaria pada kehamilan, malaria biliosa). Bila kadar gula darah < 40 mg%, diberi 50 ml Dextrose 40 % i.v dilanjutkan dengan glukosa 10 % per infus. Pantau gula darah tiap 4 - 6 jam, jika masih <40 mg%, diulang bolus 50 ml Dextrose 40%. Bila perlu diberi obat yang menekan produksi insulin seperti diazoxide, glukagon atau analog somatostatatin.

5. Penanganan malaria algid

Tujuan penanganan malaria algid/malaria dengan syok yaitu memperbaiki gangguan hemodinamik.

Diberikan cairan infus plasma atau NaCl 0,9% untuk mengembalikan volume darah (1 L dekstran/ plasma diberikan dalam 1 jam). Bila belum ada perbaikan tekanan darah dan denyut jantung, di berikan lagi 1 L cairan isotonis (NaCl 0,9%). Hipotensi biasanya berespon terhadap pemberian cairan. Bila tak berhasil dapat dipakai dopamin dengan dosis 2-4 ampul dopamin (1 amp = 200 mg) dalam 500 ml. Dextrose 5%, mulai dari 1-2 μ g/kgbb./min.; dosis sampai 5 μ g/kgbb./min menyebabkan vasodilatasi dan memperbaiki sirkulasi ginjal.

6. Penanganan edema paru

Edema paru merupakan komplikasi yang fatal, oleh karenanya harus dicegah. Pemberian cairan jangan lebih dari 1500 ml.; sebaiknya menggunakan *monitoring* CVP. Bila ada anemi, transfusi darah diberikan perlahan-lahan (1 unit darah dalam 4 jam). Mengurangi beban jantung kanan dengan tidur setengah duduk. Pada edema paru karena kelebihan cairan dapat diberikan diuretika, furosemide 40 mg i.v. Untuk memperbaiki hipoksia diberikan oksigen konsentrasi tinggi (6 - 8 L/ menit) dan bila mungkin dengan bantuan respirator mekanik.

7. Penanganan anemi

Bila Hb < 5 g% atau Ht < 15 % diberikan transfusi *whole blood* atau *packed cells*. Darah segar lebih baik dibanding darah biasa. Transfusi sebaiknya lambat, jika perlu dengan

monitoring CVP atau dengan memberikan furosemid 20 mg sebelum transfusi.

8. Penanganan infeksi sekunder/ sepsis

Infeksi sekunder yang sering terjadi yaitu pneumonia aspirasi, sepsis berasal dari infeksi perut dan infeksi saluran kencing karena pemasangan kateter. Keadaan ini sering menimbulkan hipotensi. Antibiotika yang dianjurkan sebelum diperoleh hasil kultur ialah kombinasi ampisilin dan gentamisin, atau bila mungkin sefalosporin generasi ke III (ceftizoxim, ceftriaxone atau ceftazidime).

KESIMPULAN

Penanganan malaria merupakan hal serius yang perlu diperhatikan oleh otoritas pelayanan kesehatan dan para tenaga medis termasuk para dokter dan perawat berupa komitmen terhadap prosedur/ cara pengobatan dan penatalaksanaan untuk mengontrol infeksi malaria.

Beberapa langkah yang perlu dilakukan ialah :

- Melakukan pengobatan dengan benar sesuai protokol pengobatan yang dibuat bersama (depkes dan kelompok organisasi profesi)
- Tidak melakukan pengobatan di bawah standar atau berdasar pengalaman sendiri yang tidak mengikuti kaidah ilmiah
- Membatasi/ mencegah pengobatan berdasarkan observasi klinis saja atau merujuk ke instansi yang lebih tinggi
- Mendidik masyarakat tentang cara pencegahan infeksi malaria
- Mencegah pemakaian obat palsu, manipulasi pemasaran obat kimiawi sebagai obat tradisional, penjualan obat malaria secara bebas.
- Melakukan distribusi obat malaria efektif sampai tingkat desa/ puskesmas
- Mencegah pengobatan malaria oleh tenaga yang tidak terkuakifikasi.

Dengan usaha-usaha tersebut diharapkan Indonesia dapat berkontribusi dalam usaha menghentikan penyebaran infeksi malaria secara global dan ikut menangani berkembangnya resistensi pengobatan.

KEPUSTAKAAN

1. Harijanto PN. Management of Cerebral Malaria. Med. Progr. 1999 : 23-7.
2. Harijanto PN. Penanganan Malaria Berat. Penerbit Buku Kedokteran ECG 2000 : 224 – 36
3. Krogstad DJ. Plasmodium species (Malaria). In. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Churchill Livingstone USA, 2000 : 2817 - 2831.
4. Krudsood S, Wilairatana P, Vannaphan S, et al. Clinical experience with intravenous quinine, intramuscular artemether and intravenous artesunate for the treatment of severe malaria in Thailand. SouthEast Asia J. Trop Med Public Health 2003; 34(1): 54 -61
5. Njuguna PW, Newton CR. B Management of severe falciparum malaria. J. Post Grad. Med. 2004; 50 :45- 50

6. Olliaro PL, Taylor WR. Developing artemisinin based drug combinations for the treatment of drug resistant falciparum malaria: A review. J. Post Grad.Med. 2004; 50 :40-44
7. RBM : ACT : the way forward for treating malaria. [Http://www.rbm.who.int/cmc_upload/0/000/015/364/RBMInfosheet_9.htm](http://www.rbm.who.int/cmc_upload/0/000/015/364/RBMInfosheet_9.htm)
8. SEAQUAMAT. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria : a randomized trial. Lancet 2005; 366 : 717 -725
9. Taylor TE, Strickland GT. Malaria. In. Strickland GT. Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases, 8th ed. WB Saunders, USA, 2000 : 614 – 643
10. Trapuz A, Jereb M, Muzlovic I et al. Clinical review : Severe Malaria. Critical Care 2003 : 7 :315 –323.
11. White NJ, Breman JG. Malaria and Babesiosis: Diseases caused by Red Blood Cell Parasites. In Kasper DL, Fauci AS, Braunwald E, Hauser SL, et al (eds), Harrison's Principles of Internal Medicine. Vol.1, 16th ed. McGraw -Hill, New York 2005, pp :1218 - 1233.
12. White NJ. Malaria. In : Cook GC, Alimuddin Zumla (eds). Manson's Tropical Disease, 21st ed..WB. Saunders 2003 : 1205 – 95.
13. WHO. A global strategy for malaria control. Geneve: World Health Organization : Geneva, 1993
14. WHO. Severe Falciparum Malaria. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 2000
15. Woodrow CJ, Haynes RK, Krishna S. Review. Artemisinins. Postgrad. Med. J. 2005; 81:71-78

KALENDER KEGIATAN ILMIAH PERIODE BULAN AGUSTUS – SEPTEMBER 2006

Bulan	Tanggal	Kegiatan	Tempat dan Informasi Acara
JULI	28 – 29	Kongres Nasional PETRI XII, PERPARI VIII, dan PKWI IX : Meraih Pengetahuan Kedokteran Mutakhir Untuk Indonesia Sehat 2010	Hotel Danau Toba Internasional, Medan Ph. : 061-836 3009, 7781 7567 ; Fax.: 061-836 3009
	28 – 30	<i>Singapore Menopause Congress 2006 : New Horizons in Menopause Management for the Asian Women</i>	Sheraton Towers Singapore Ph.: (65) 6321 4491, 6326 6682 ; Fax.: (65) 6223 9789 E-mail : menopause2006@sgh.com.sg
AGUSTUS	01 – 05	<i>12th Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology: Congress of Rheumatology</i>	Kuala Lumpur, Malaysia Ph. : 603-4252 9100, Fax. : 603-4252 9800 http://www.aplar2006.com
	03 – 07	<i>13th International Symposium: Shock and Critical Care 2006</i>	Discovery Kartika Plaza Hotel, Kuta - Bali Ph. : 021-5705800 ext 425; Fax.: 5705798/5724608 E-mail : putri_an@cbn.net.id http://www.shockandcriticalcare2006.org
	05 – 06	Kongres I PERKAPI (Perhimpunan Kedokteran Anti Penuaan Indonesia) <i>Anti Aging : New Challenge in Medicine</i>	Hotel Millennium, Jakarta Ph. : 021-5367 7981 ; Fax.: 021-5367 7983 E-mail : hospex@cbn.net.id
	10 – 13	<i>2nd Congress of Indonesian Association of Sexology Annex 1st International Ina – Symposium on Sexual Medicine : Better Sexual Life for Best Quality of Life</i>	Hyatt Regency Hotel, Surabaya Ph.: 021-53650013-15 ; Fax.: 021-5361079 E-mail : andrologisoetomo@yahoo.com http://www.iassurabaya2006.com
	11 – 13	<i>Collegium Internationale Geronto Pharmacologicum Congress 2006 : From Traditional Through Bio-Molecular To Nano-Technology Medication</i>	Borobudur Hotel, Jakarta Ph.: 62-21-55960180 ; Fax. : 62-21-55960179 E-mail: cigp@cigp.org / pharmapro@cbn.net.id http://www.cigp.org
	22 – 26	<i>8th Asian Congress of Urology of The Urological Association of Asia</i>	BICC The Westin Resort, Nusa Dua, Bali Ph. : 62-21-4532202 ; 30041026 Fax. : 62-21-4535833 ; 30041027 E-mail:acu2006@cbn.net.id, http://www.acu2006.com
	31 – 02/09	<i>National Conference Gynecologic Surgery II & Midwife Workshop 2006 : Management of Surgical Injury and Critical Gynecology</i>	Novotel Hotel, Bogor, Jawa Barat Ph. : 021-316 2722, 391 4806 Fax. : 021-316 2722, 391 4806 E-mail : bedahgyn@cbn.net.id
SEPTEMBER	02 – 03	Seminar & Workshop PASTI (Perkumpulan Awet Sehat Indonesia) : <i>IMAGE 2006 (Indonesian Meeting on Anti Aging Medicine and Expo)</i>	Hotel Borobudur, Jakarta Ph.: 021-453 2202 ; Fax.: 021-453 5833 E-mail : globalmedica@cbn.net.id
	05 – 09	Kongres Nasional PERINASIA IX : Paradigma Baru dalam Pelayanan Perinatal Menyongsong Indonesia Sehat 2010	Hotel Quality, Makassar Ph. : 0411-584461, 585859; Fax.: 0411-584461, 585688 E-mail: bikafkuh@yahoo.com
	07 – 10	<i>The Australasia Conference on Anti-Aging Medicine 5th Asia Pacific Conference on Anti-Aging Medicine 3rd Asia Oceania Federation of Anti-Aging Medicine 2nd Int'l Conference on Wellness & Anti-Aging Medicine</i>	Bali Intenational Convention Centre, Nusa Dua, Bali Ph. 021-570 5800; Fax. 021-570 5798 E-mail: info@asiaantiaging.net http://www.asiaantiaging.net
	13 – 16	<i>17th Regional Conference of Dermatology : Toward Quality of Dermatology Services in the Region</i>	Westin International Conference Center, Bali Ph. : 62 361 257 517, 239 993 Fax. : 62 361 239 993 E-mail : bali_perdoski@yahoo.com
	15 – 17	<i>The 8th International Meeting On Respiratory Care Indonesia (RESPINA) 2006 : Pearls of Respiratory Care</i>	Ritz Carlton Hotel, Jakarta Ph. : 62-21-4786 4646 ; Fax. : 62-21-4786 6543 E-mail : respina@pharma-pro.com http://www.respina.org
Informasi terkini, detail dan lengkap (jadwal acara/pembicara) bisa diakses di http://www.kalbefarma.com/calendar			