

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Malaria

Malaria merupakan penyakit infeksi yang ditandai dengan demam berulang, diakibatkan oleh parasit *Plasmodium* yang disebarkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina. Malaria biasanya menyebar melalui kontak antara orang yang sehat dan yang terinfeksi. Penyakit ini umumnya terjadi di negara-negara beriklim panas (termasuk Indonesia), serta negara-negara tropis dan beriklim sedang, terutama sebab keterkaitannya dengan perkembangan larva nyamuk *Anopheles* (Zulkoni, 2010).

Awal mulanya, terdapat empat jenis parasit *Plasmodium* yang menyebabkan malaria: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax*, dan *Plasmodium ovale*. Infeksi dapat melibatkan lebih dari satu jenis parasit, yang dikenal sebagai infeksi campuran. Biasanya, infeksi campuran terdiri dari dua spesies, seperti *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax*, atau *Plasmodium malariae*. Terkadang, tiga spesies *Plasmodium* dapat ditemukan bersama, meskipun ini jarang terjadi. Penyakit menular ini seringkali terjadi di daerah dengan tingkat penularan tinggi (Setyaningrum, 2020).

a. Siklus Hidup

Siklus hidup parasit malaria membutuhkan dua inang untuk kelangsungannya, yakni manusia dan nyamuk *Anopheles* betina. (Permenkes, 2013)

1) Siklus Pada Manusia

Saat nyamuk *Anopheles* yang terinfeksi menggigit manusia untuk menghisap darah, sporozoit yang ada di kelenjar ludah nyamuk masuk ke dalam aliran darah dalam waktu sekitar setengah jam. Setelah itu, sporozoit memasuki sel-sel hati dan

berubah menjadi trofozoit hati. Selanjutnya, trofozoit berkembang menjadi skizont hati, yang terdiri dari 10.000-30.000 merozoit hati, tergantung pada jenis *Plasmodium* (Permenkes, 2013).

Proses yang berlangsung selama kurang lebih 2 minggu ini disebut siklus ekso-eritrositer. Beberapa trofozoit hati berubah menjadi bentuk tidur yang disebut hipnozoit sebelum menjadi skizon, seperti *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale*, bentuk dorman yang dikenal sebagai hipnozoit bisa bertahan di hati selama berbulan-bulan atau bahkan bertahun-tahun. Jika kekebalan tubuh menurun, hipnozoit ini dapat kembali aktif, menyebabkan kekambuhan penyakit. (Permenkes, 2013)

Tahap perkembangan aseksual yang dikenal sebagai skizogoni diawali dengan merozoit yang dilepaskan dari skizont hati yang pecah, memasuki aliran darah, lalu menginfeksi eritrosit. Di dalam eritrosit, parasit berkembang dari fase trofozoit menuju fase skizont dengan menghasilkan 8 hingga 30 merozoit, tergantung pada spesiesnya. Setelah itu, siklus eritrositer berlanjut ketika eritrosit yang terinfeksi (skizon) pecah, melepaskan merozoit yang kemudian akan menginfeksi eritrosit lain (Permenkes, 2013).

Pada *Plasmodium falciparum*, eritrosit yang terinfeksi beberapa merozoit membentuk tahap seksual (gametosit Jantan dan betina usai 2 hingga 3 siklus skizogoni darah. Pada beberapa spesies lain, siklus ini dapat berlangsung secara simultan. Hal ini berkaitan erat dengan durasi dan jenis pengobatan yang diterapkan untuk mengatasi penyakit tersebut (Permenkes, 2013).

2) Siklus pada nyamuk *Anopheles* betina.

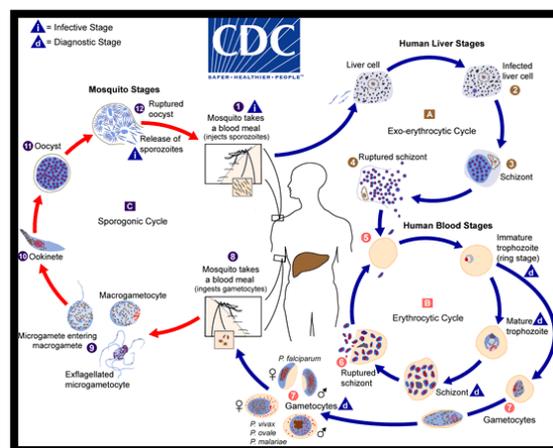
Ketika nyamuk *Anopheles* betina mengonsumsi darah yang mengandung sel-sel reproduksi, terjadi penggabungan sel

reproduksi jantan dan betina di dalam tubuhnya yang menghasilkan formasi zigot. Zigot tersebut berkembang menjadi ookinete yang selanjutnya menembus dinding lambung nyamuk. Setelah itu, ookinete berubah menjadi oosit di lapisan luar dinding lambung nyamuk, yang kemudian berkembang menjadi sporozoit. Sporozoit ini berpotensi menyebabkan infeksi dan siap untuk ditularkan kembali ke manusia (Permenkes, 2013).

Waktu inkubasi merujuk pada lama waktu dari masuknya sporozoit ke dalam tubuh manusia hingga munculnya gejala seperti demam yang bisa berbeda-beda tergantung pada jenis *Plasmodium* yang menyebabkan infeksi (lihat Tabel 2.1). Sementara itu, periode pra-paten adalah waktu dari saat sporozoit memasuki tubuh hingga parasit dapat dideteksi dalam sel darah merah dengan pemeriksaan mikroskopis (Permenkes, 2013).

Tabel 2.1. Masa Inkubasi Penyakit Malaria

<i>Plasmodium</i>	Masa Inkubasi (rata - rata)
<i>Plasmodium falciparum</i>	9 - 14 hari
<i>Plasmodium vivax</i>	12 - 17 hari
<i>Plasmodium ovale</i>	16 - 18 hari
<i>Plasmodium malariae</i>	18 - 40 hari
<i>Plasmodium knowlesi</i>	10 - 12 hari



Gambar 2.1 Siklus Plasmodium dalam tubuh nyamuk.

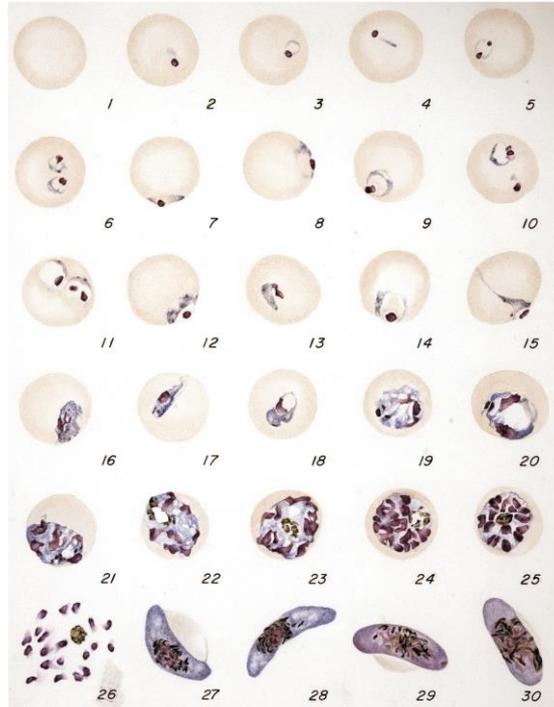
Sumber : CDC, 2020

b. Patologi dan Gejala Klinis

1) *Plasmodium falciparum*

Periode inkubasi alami penyakit malaria jenis *falciparum* berkisar antara 9-14 hari. Gejala awalnya meliputi sakit kepala, nyeri pada bagian belakang tubuh dan lengan kaki, disertai sensasi kedinginan, diare, mual, atau muntah yang ringan. Terkadang, demam tidak terjadi atau hanya sedikit, dan penderitanya mungkin tidak menunjukkan tanda-tanda sakit. Diagnosis pada tahap ini bergantung pada riwayat perjalanan penderita ke daerah yang rentan terhadap malaria. Penyakit ini kemudian berkembang dengan gejala semakin parah seperti sakit kepala, nyeri pada bagian belakang tubuh dan lengan kaki yang semakin memburuk, kondisi umum yang menurun, kegelisahan, dan kebingungan mental. (Setyaningrum, 2020).

Demam menjadi tidak teratur dan tidak menunjukkan pola yang jelas. Meskipun suhu tubuh tidak tinggi, penderitanya berkeringat secara berlebihan. Detak jantung dan pernapasan menjadi lebih cepat. Gejala diare, mual, atau muntah juga semakin memburuk, terkadang disertai dengan batuk dikarenakan adanya masalah pada paru-paru. Selain itu, limpa dapat membesar dan terasa lembut ketika diraba. Hati juga bisa membesar dengan tingkat kuning pada kulit yang ringan. Pada beberapa kasus, pemeriksaan urin menunjukkan adanya albumin dan endapan yang hialin atau granular. Selain itu, terdapat kemungkinan terjadinya anemia ringan dan penurunan jumlah sel darah putih dengan peningkatan jumlah sel monosit. Jika penyakit dapat didiagnosis dan diobati sejak dini, infeksi ini bisa segera diatasi (Setyaningrum, 2020).



Gambar 2.2 Morfologi *Plasmodium falciparum*

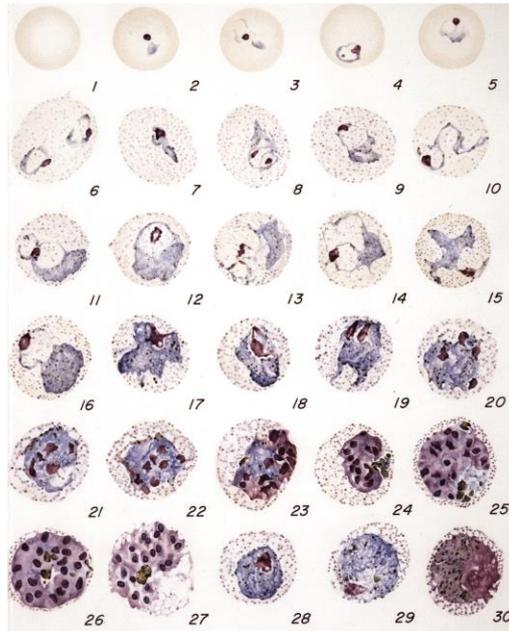
Sumber : Buku *Parasitic Diseases Sixth Edition*

2) *Plasmodium vivax*

Masa inkubasi alami biasanya berkisar antara 12 hingga 17 hari, namun pada beberapa jenis *Plasmodium vivax*, periode ini dapat berlangsung hingga 6 hingga 9 bulan atau lebih. Gejala awal saat serangan pertama sering kali meliputi kelelahan umum, sakit kepalam mual, dan nyeri punggung. Namun, pada serangan berikutnya, gejala awal ini bisa lebih ringan atau bahkan tidak muncul sama sekali. Dalam interval 2 hingga 4 hari awal, pola demam cenderung tidak teratur, namun bertransformasi menjadi demam intermiten yang ditandai oleh fluktuasi suhu yang signifikan antara pagi dan sore hari. Suhu tubuh meningkat secara dramatis selama sore hari sebelum kembali ke normal. Hal ini diakibatkan oleh adanya beberapa kelompok parasit dengan waktu sporulasi yang berbeda-beda, yang menyebabkan pola demam yang tidak teratur pada awalnya, tetapi kemudian menjadi teratur dengan interval 48 jam (Setyaningrum, 2020).

Serangan demam pada malaria biasanya terjadi di siang atau sore hari, yang diawali dengan gejala menggigil, kemudian disusul oleh rasa panas dan berkeringat secara intens. Suhu tubuh dapat mencapai 40,6°C (105°F) atau lebih. Gejala tambahan yang mungkin muncul termasuk mual, muntah, dan herpes labialis. Gejala seperti pusing dan kantuk atau iritasi otak lainnya dapat terjadi, namun umumnya bersifat transien. Anemia pada tahap awal serangan mungkin tidak tampak signifikan atau parah, tetapi dalam kasus malaria kronis, kondisi ini menjadi lebih nyata. Meskipun kasus serius malaria *vivax* pernah dilaporkan di Uni Soviet, komplikasi tersebut seringkali lebih dikaitkan dengan malnutrisi atau penyakit koeksistensi. Signifikansi malaria *vivax* bukan hanya terkait dengan tingkat mortalitasnya, tetapi juga sebab dampaknya yang melemahkan pasien sebab sifatnya yang sering relaps. Pada serangan awal, limpa membesar lalu menjadi dapat diraba dan lunak pada minggu kedua. Pada malaria kronis, limpa akan membesar secara signifikan, keras, dan lentur. Meskipun jarang terjadi, cedera kecil seperti pada kecelakaan bisa menyebabkan pecahnya limpa yang membesar. (Setyaningrum, 2020).

Selama serangan awal, konsentrasi parasit *Plasmodium vivax* dalam darah perifer relatif rendah. Seiring dengan progresi demam intermiten, konsentrasi parasit ini akan meningkat. Gametosit mulai terdeteksi dalam darah sekitar seminggu setelah serangan awal. Dalam keadaan tanpa intervensi medis, serangan tunggal dapat berlangsung selama beberapa minggu ditandai dengan demam yang berulang. Sekitar 60% kasus tanpa pengobatan atau dengan pengobatan yang kurang memadai akan mengalami kambuh sebagai rekurensi atau kambuh jangka pendek (Harijanto, 2010) dalam (Setyaningrum, 2020).



Gambar 2.3 Morfologi *Plasmodium vivax*

Sumber : Buku *Parasitic Diseases Sixth Edition*

2. Indeks Eritrosit

Indeks eritrosit mencakup *Mean Corpuscular Volume* (MCV), *Mean Corpuscular Hemoglobin* (MCH), dan *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC). Pemeriksaan indeks eritrosit adalah bagian dari tes darah rutin yang melibatkan perhitungan jumlah eritrosit, kadar hemoglobin, dan nilai hematokrit. (Keohane, E. M. et al., 2016) dalam (Retno Kurniawati and Maulana, 2023)

a. MCV (*Mean Corpuscular Volume*)

MCV (*mean corpuscular volume*) mengukur rata-rata volume eritrosit dalam fl (femtoliter) atau bisa diungkapkan dalam liter ($\times 10^{15}$ L). Ketika nilai MCV tinggi, ini mengindikasikan bahwa eritrosit berukuran lebih besar (makrosit), seperti pada anemia asam folat atau anemia pernisiiosa. Sebaliknya, penurunan MCV menunjukkan eritrosit yang lebih kecil (mikrosit), yang sering terlihat pada anemia defisiensi zat besi atau talasemia. Kadar MCV yang berada dalam rentang normal menindikasikan bahwa eritrosit memiliki ukuran yang sesuai, yaitu normosit (Nugraha, G and Badrawi, I, 2017) dalam (Agustina Cahya, 2022)

Rumus :

$$\text{MCV} = \frac{\text{Hematokrit} \times 10}{\text{Hitung eritrosit}}$$

Nilai normal

Bayi yang baru lahir : 96-108 fl

Anak-anak : 82-92 fl

Orang dewasa : 80-98 fl

(Nugraha, G and Badrawi, I, 2018)

b. MCH (*Mean Corpuscular Hemoglobin*)

MCH (*mean corpuscular hemoglobin*) adalah ukuran berat rata-rata hemoglobin di dalam eritrosit tanpa mempertimbangkan ukuran selnya. Nilainya diungkapkan dalam satuan pikogram (pg) atau bisa juga dalam gram ($\times 10^{12}$ gram). (Nugraha, G and Badrawi, I, 2017)

Rumus :

$$\text{MCH} = \frac{\text{Hemoglobin} \times 10}{\text{Hitung eritrosit}}$$

Nilai normal :

Bayi yang baru lahir : 32-24 pg

Anak-anak : 27-31 pg

Orang dewasa : 27-31 pg

(Nugraha, G and Badrawi, I, 2018)

c. MCHC (*Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration*)

MCHC (*mean corpuscular hemoglobin concentration*) adalah ukuran yang menunjukkan seberapa konsentrasinya hemoglobin dalam setiap volume unit eritrosit, diungkapkan dalam persen (%). Nilai MCHC diperoleh dengan menghitung MCH dibagi MCV kemudian dikalikan dengan 100%, atau dengan membagi nilai

hemoglobin oleh nilai hematokrit dan mengalikannya dengan 100%.(Nugraha, G and Badrawi, I, 2017)

Rumus :

$$\text{MCHC} = \frac{\text{MCH}}{\text{MCV}} \times 100\%$$

atau

$$\text{MCHC} = \frac{\text{HB}}{\text{Ht}} \times 100\%$$

Nilai normal :

Bayi yang baru lahir : 32-33 %

Anak-anak : 32-36 %

Orang dewasa : 32-36 %

(Nugraha, G and Badrawi, I, 2018)

d. Pemeriksaan Indeks Eritrosit pada Pasien Malaria

Studi tentang korelasi antara indeks eritrosit dan infeksi malaria mengindikasikan bahwa ada keterkaitan antara parameter indeks eritrosit (MCV, MCH, MCHC) dan jenis anemia pada individu yang terjangkit malaria. Penelitian di Puskesmas Kotaratu Kecamatan Ende Utara mengindikasikan bahwa pada pasien malaria, terdapat kaitan antara indeks eritrosit (MCV, MCH, MCHC) dan jenis anemia. Temuan penelitian ini mengindikasikan bahwa pada infeksi parasit malaria, sebagian besar pasien menunjukkan nilai MCV dan MCH yang tidak normal, mengindikasikan gangguan pada ukuran dan kandungan hemoglobin dalam eritrosit.(Kahar et al., 2020)

Menurut penelitian yang dilakukan Agena dkk., yang mengkaji dampak infeksi parasit malaria terhadap parameter hematologis pada individu yang terkena infeksi *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax*. Riset ini didasarkan pada analisis 14 publikasi guna mengidentifikasi parameter hematologis umum yang terpengaruh oleh infeksi malaria yang diakibatkan oleh kedua spesies *Plasmodium* tersebut.(Agena et al., 2022)

Temuan utama riset ini melibatkan pengaruh signifikan kedua jenis infeksi *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax* terhadap indeks eritrosit, seperti volume sel rata-rata (MCV),

hemoglobin sel rata-rata (MCH), dan konsentrasi hemoglobin sel rata-rata (MCHC). Selain itu, jumlah trombosit juga terbukti menjadi faktor penting dalam infeksi malaria, dengan penurunan jumlah trombosit yang diamati pada pasien yang terinfeksi malaria. Lebih lanjut, riset ini menemukan hubungan korelasi negatif yang lemah antara jumlah parasit dan indeks eritrosit seperti MCV, MCH, MCHC, dan konsentrasi hemoglobin. (Agena et al., 2022).

Indeks eritrosit merupakan serangkaian ukuran yang menggambarkan karakteristik eritrosit dalam tubuh manusia. Dalam konteks penyakit malaria yang diakibatkan oleh *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax*, perubahan signifikan terjadi pada indikator-indikator utama ini. Beberapa dari temuan kunci dalam penelitian tersebut antara lain tingkat hemoglobin (Hb) yang menurun secara signifikan pada pasien malaria dibandingkan dengan kontrol sehat. Dalam penelitian di Sudan, sekitar 75% pasien malaria dan hanya 10% dari kelompok kontrol sehat yang memiliki penurunan tingkat hemoglobin yang cukup signifikan. (Agena et al., 2022)

Selain itu, ada penurunan yang signifikan pada tingkat hematokrit (HCT), yaitu ukuran volume eritrosit dalam darah, pada pasien malaria dibandingkan dengan kontrol sehat. Dalam kasus ini, sekitar 55% pasien malaria mengalami penurunan hematokrit yang signifikan, sementara hanya 8% dari kelompok kontrol yang menunjukkan penurunan serupa. (Agena et al., 2022)

Indeks eritrosit lainnya seperti volume korpuskular rata-rata (MCV), hemoglobin korpuskular rata-rata (MCH), dan konsentrasi hemoglobin korpuskular rata-rata (MCHC) juga mengalami penurunan yang signifikan pada pasien malaria dalam studi yang sama. Temuan ini menunjukkan dampak serius malaria pada kesehatan eritrosit dan parameter hematologis penting lainnya. (Agena et al., 2022)

Penelitian yang dilakukan Awoka, dkk, mencakup studi cross-sectional berbasis institusi yang dilakukan pada pasien malaria yang datang ke Rumah Sakit Umum Tercha, Zona Dawuro, Ethiopia Selatan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui profil parameter hematologi pada *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax* infeksi malaria di Rumah Sakit Umum Tercha, Zona Dawuro, Ethiopia Selatan. (Awoke and Arota, 2019)

Penelitian ini menemukan bahwa nilai rata-rata Hgb, Hct, trombosit, WBC, RBC, dan limfosit secara signifikan lebih rendah pada pasien malaria dibandingkan pasien malaria negatif. Ada korelasi terbalik antara keduanya *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax* kepadatan parasit dan jumlah limfosit, serta jumlah trombosit. (Awoke and Arota, 2019)

B. Kerangka Konsep

