

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Definisi dan Sejarah Malaria

Plasmodium termasuk dalam kelompok parasit protozoa uniseluler, filum Apicomplexa, yang merupakan parasit obligat penyebab penyakit malaria. Parasit ini tidak hanya menginfeksi manusia, namun juga vertebrata lain, mulai dari reptil dan burung hingga mamalia (Sato, 2021). Penyakit ini terjadi di daerah tropis dan sub-tropis dan ditularkan melalui nyamuk *Anopheles* betina (Obeagu et al, 2018). Istilah malaria diambil dari bahasa Italia, yaitu “mal” yang berarti busuk dan “aria” yang berarti udara. Hal ini diduga berhubungan dengan kota Roma yang di sekitarnya terdapat rawa-rawa yang berbau busuk dimana wabah terjadi. Dahulu penyakit ini disebut sebagai kutukan dari dewa (Dosen Teknologi Laboratorium Medis Indonesia, 2014).

Agen spesifik malaria ditemukan oleh seorang Ahli bedah tentara Prancis di Aljazair yaitu Alphonse Laveran pada tahun 1880. Antara tahun 1886 dan 1890, tiga spesies berbeda dari parasit malaria yang menginfeksi manusia dijelaskan di Italia, yaitu *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, dan *Plasmodium malariae*. Spesies keempat, *Plasmodium ovale* diidentifikasi pada tahun 1922. Cara penularan penyakit ditemukan pada tahun 1897 oleh Ronald Ross di Secunderabad, India, ketika ia mengidentifikasi tahap berkembangnya parasit malaria pada nyamuk. Hal ini menimbulkan berbagai upaya pengendalian dan kemungkinan pemberantasan malaria dengan pengendalian nyamuk. Baik Ross (1902) dan Laveran (1907) memenangkan Hadiah Nobel untuk penemuan mereka dalam malaria (Paniker, 2018).

2. Klasifikasi Plasmodium

Kingdom	: Chromalveolata
Superphylum	: Alveolata
Phylum	: Apicomplexa
Class	: Aconoidasida

Order	: Haemosporida
Suborder	: Haemosporidiidea
Family	: <i>Plasmodiidae</i>
Genus	: <i>Plasmodia</i>
Sub-genus	: <i>Plasmodium, Laverania</i>
Spesies	: <i>Plasmodium falciparum</i> <i>Plasmodium malariae</i> <i>Plasmodium ovale</i> <i>Plasmodium vivax</i> <i>Plasmodium knowlesi</i> (Antinori et al, 2012).

3. Jenis dan Morfologi *Plasmodium*

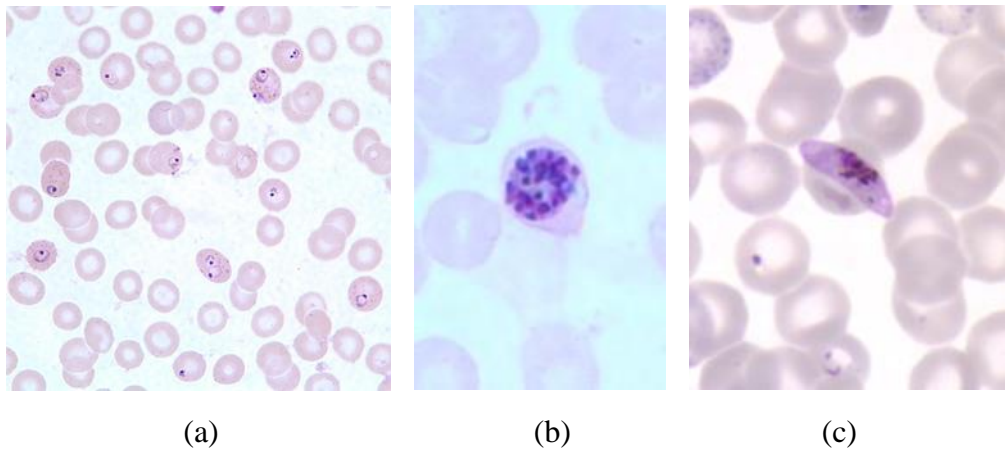
Empat spesies *Plasmodium* yang dikenal secara alami sebagai penyebab malaria yang menginfeksi manusia, antara lain *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malarie*, dan *Plasmodium ovale* (Antinori et al, 2012). *Plasmodium knowlesi* dianggap sebagai spesies kelima *Plasmodium* yang menginfeksi manusia. Terbukti dalam beberapa tahun terakhir *Plasmodium knowlesi* dapat menginfeksi manusia di Asia Tenggara (Dosen Teknologi Laboratorium Medis Indonesia, 2014).

a. *Plasmodium falciparum* (Maligna Tertiana)

Plasmodium falciparum merupakan penyebab kematian tertinggi akibat malaria di dunia (Kavunga-Membo et al, 2018). Ia tidak membentuk hipnozoit, tetapi kambuh dapat terjadi secara tiba-tiba, berbulan-bulan atau bahkan setahun atau lebih setelah demam terakhir sebagai akibat dari parasit yang menetap dalam darah pada tingkat subklinis yang rendah. *Plasmodium falciparum* dapat menginfeksi baik sel eritrosit muda maupun sel eritrosit tua. *Plasmodium falciparum* juga sering dikarakteristikan dengan tingginya kadar parasitemia (Gunn & Pitt, 2012).

Bentuk cincin awal berukuran 1/6 dari eritrosit (bentuk *applique* atau *accolle*). Kromatin ganda biasa terjadi. Dalam satu eritrosit bisa terdapat multipel parasit (Gambar 2.1a). Skizon biasanya jarang ditemukan dalam sediaan darah. Skizon matur memiliki 8 – 24 merozoit. Eritrosit yang terinfeksi tidak membesar. Pada pewarnaan yang baik titik Maurer dapat

terlihat. Gametosit berbentuk bulan sabit atau pisang (Gambar 2.1c) (Mahmud et al, 2017).



Sumber : *Centers for Disease Control and Prevention*, 2020

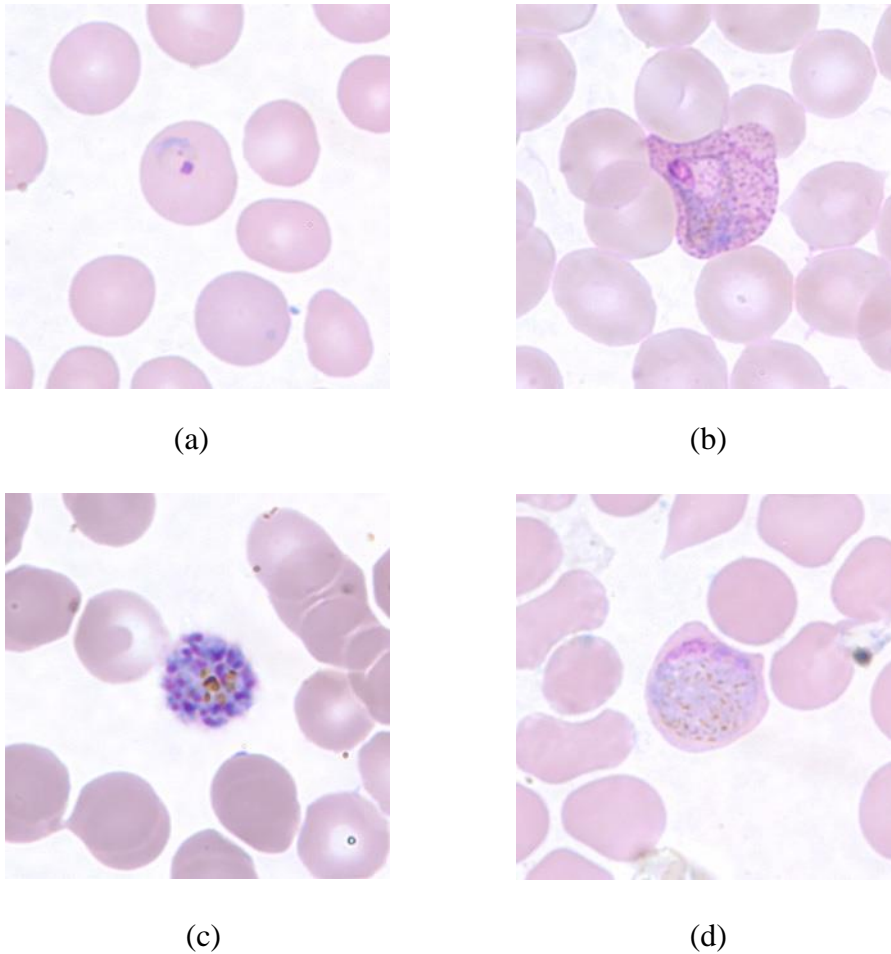
Gambar 2.1 Morfologi *Plasmodium falciparum*

Keterangan:

- (a) Trophozoit (bentuk cincin)
- (b) Skizon
- (c) Gametosit

b. *Plasmodium vivax* (Benigna Tertiana)

Plasmodium vivax merupakan penyebab utama malaria kedua, setelah *Plasmodium falciparum* (Beeson, 2015). Grassi dan Falletti pada tahun 1890 menamai spesies *Plasmodium* penyebab malaria tertiana ini dengan *Plasmodium vivax*. Masa sporulasinya setiap 2×24 jam. Eritrosit yang terinfeksi menjadi pucat karena kekurangan hemoglobin dan membesar (Irianto, 2009). Semua stadium eritrositiknya dapat ditemukan dalam sediaan darah tepi. Apabila pewarnaan bagus titik Schuffner dapat terlihat. Trophozoit muda berukuran $1/3$ dari ukuran eritrosit (Gambar 2.2a) kemudian trophozoit berkembang membentuk amuboid (Gambar 2.2b). Terdapat 12 – 24 merozoit per skizon (Gambar 2.2c). Mikrogametosit dan makrogamegosit berukuran besar, hampir mengisi penuh eritrosit yang membesar (Gambar 2.2d) (Mahmud et al, 2017).



Sumber : *Centers for Disease Control and Prevention, 2020*
 Gambar 2.2 Morfologi *Plasmodium vivax*

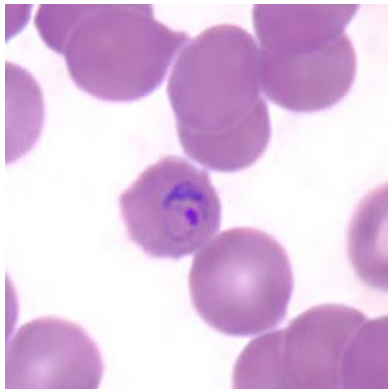
Keterangan :

- (a) Trophozoit awal
- (b) Trophozoit berkembang (amuboid)
- (c) Skizon
- (d) Gametosit

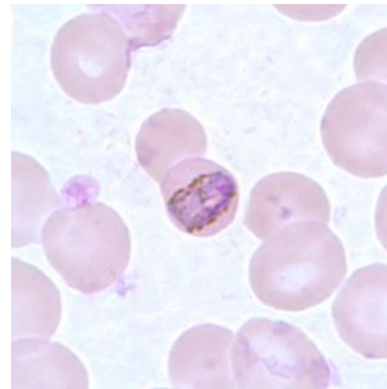
c. *Plasmodium malariae* (Malaria Kuartana)

Plasmodium malariae lebih memilih eritrosit yang lebih tua. Bentuk *ring* mirip dengan ring dari *Plasmodium vivax*, namun sitoplasmanya lebih tebal (Gambar 2.3a). Dengan pewarnaan yang baik titik Ziemann dapat terlihat (Mahmud et al, 2017). Trophozoit berkembang meembentuk seperti pita yang melintang pada sel eritrosit memiliki butir-butir kasar berwarna tengguli atau hitam (Gambar 2.3b). Rata-rata terdapat 8-10 merozoit pada skizon matur dan membentuk seperti bunga serunai atau roset dengan pigmen hijau atau

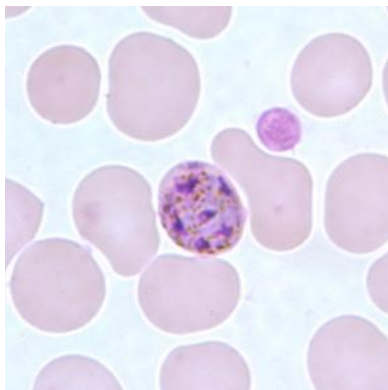
tengguli (Gambar 2.3c). Gametosit hampir menyerupai gametosit *Plasmodium vivax*, tetapi lebih kecil dan pigmennya kurang (Gambar 2.3d) (Irianto, 2009).



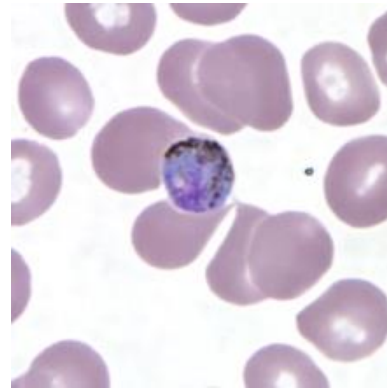
(a)



(b)



(c)



(d)

Sumber : *Centers for Disease Control and Prevention, 2020*

Gambar 2.3 Morfologi *Plasmodium malariae*

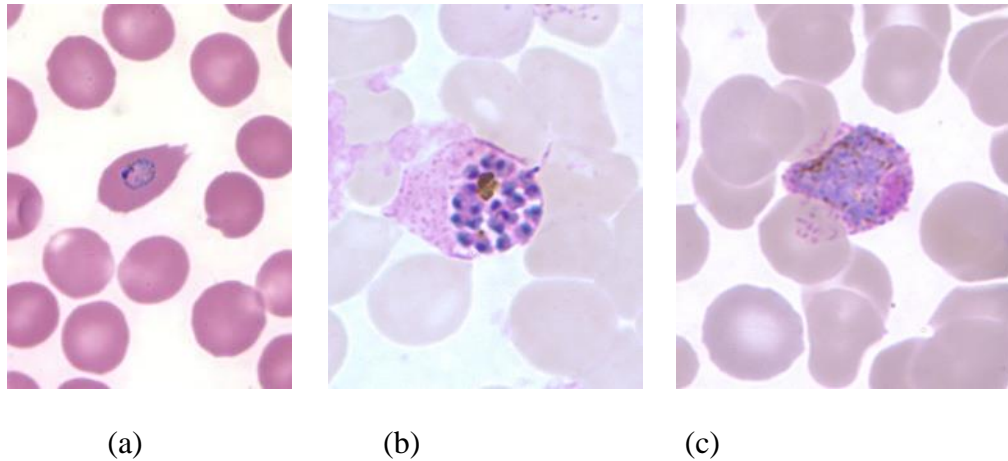
Keterangan :

- (a) Trophozoit awal
- (b) Trophozoit berkembang (bentuk pita)
- (c) Skizon
- (d) Gametosit

d. *Plasmodium ovale* (Malaria Tertiana)

Spesies ini yang paling langka dari semua *Plasmodium* yang menginfeksi manusia. Trophozoit mirip seperti *Plasmodium vivax* tetapi lebih kompak dan terlihat sedikit amuboid (Gambar 2.4a). Dengan pewarnaan yang baik titik James tampak di sitoplasma eritrosit yang terinfeksi. Eritrosit yang terinfeksi membesar. Pada sediaan darah tipis, mereka terlihat berbentuk oval dengan

pinggiran bergerigi atau tak beraturan. Skizonnya mirip dengan skizon *Plasmodium malariae*, hanya pigmennya lebih gelap (Gambar 2.4b) (Mahmud et al, 2017). Makrogametosit berbentuk bulat dengan inti kecil, kompak dan sitoplasma berwarna biru sedangkan mikrogamet intinya difus dan sitoplasma berwarna pucat kemerahan (Gambar 2.4c) (Dosen Teknologi Laboratorium Medis Indonesia, 2014).



Sumber : Centers for Disease Control and Prevention, 2020

Gambar 2.4 Morfologi *Plasmodium ovale*

Keterangan :

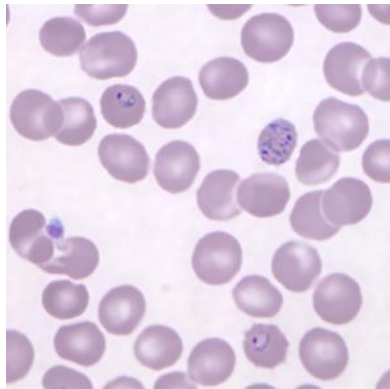
- (a) Trofozoit
- (b) Skizon
- (c) Gametosit

e. *Plasmodium knowlesi* (Malaria Quotidian)

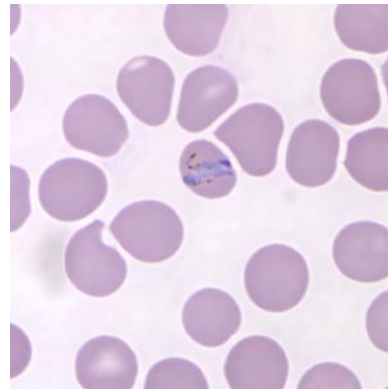
Pada tahun 2004, fokus besar malaria akibat *Plasmodium knowlesi* dilaporkan pada populasi manusia di Sarawak, Malaysia. *Plasmodium knowlesi*, merupakan parasit dari kera di Asia Tenggara (*Macaca fascicularis* dan *Macaca nemestrina*), telah menginfeksi populasi manusia (Millar & Cox-Singh, 2015). Sejak tahun 2004, infeksi akibat *Plasmodium knowlesi* terus dilaporkan di luar Malaysia seperti di Thailand, Filipina, Myanmar, Singapura, Vietnam, Indonesia, Brunei dan Kamboja (Muller & Schlagenhauf, 2014).

Stadium ring *Plasmodium knowlesi* mirip dengan *Plasmodium falciparum*. Berbentuk *acole*, kromatin ganda, dan lebih dari satu parasit bisa menginfeksi eritrosit (Gambar 2.5a). Eritrosit yang terinfeksi tidak membesar.

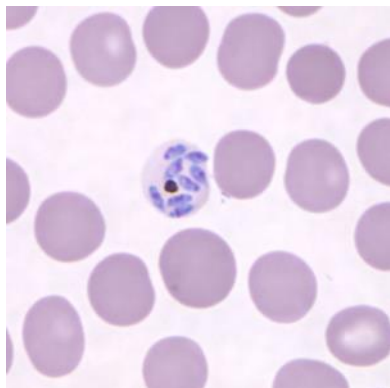
Stadium trophozoit berbentuk seperti pita mirip dengan *Plasmodium malariae* (Gambar 2.5b). Skizon matur berisi 10 – 16 merozoit (Gambar 2.5c) (Mahmud et al, 2017). Makrogamet berbentuk bulat, sitoplasma berwarna biru, mengisi hampir seluruh eritrosit sedangkan mikrogamet cenderung lebih kecil, dengan sitoplasma berwarna merah jambu (Gambar 2.5d) (Dosen Teknologi Laboratorium Medis Indonesia, 2014).



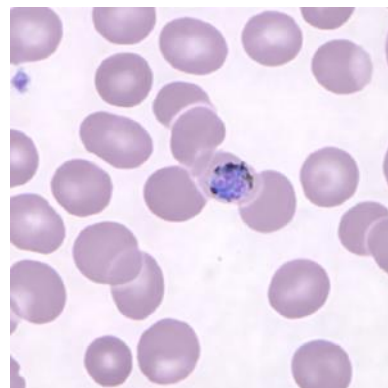
(a)



(b)



(c)



(d)

Sumber : *Centers for Disease Control and Prevention, 2020*

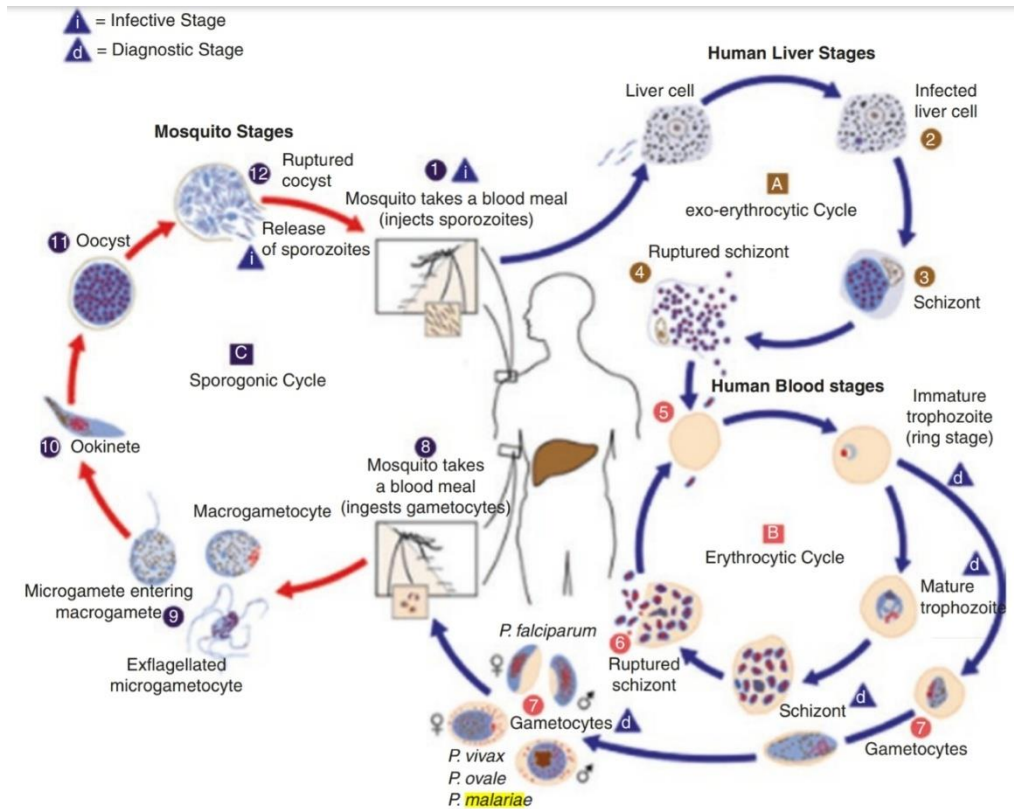
Gambar 2.1 Morfologi *Plasmodium knowlesi*

Keterangan :

- (a) Trophozoit awal
- (b) Trophozoit berkembang (bentuk pita)
- (c) Skizon
- (d) Gametosit

4. Siklus Hidup

Plasmodium ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina yang terinfeksi. Selain itu penularan dapat juga melalui, transfusi darah, kongenital, dan penggunaan jarum suntik secara bersamaan. Siklus hidupnya terjadi di



Sumber : Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2020

Gambar 2.6 Siklus hidup *Plasmodium*

a. Fase Aseksual

Fase aseksual ini dikenal sebagai fase skizogoni. Fase ini terjadi pada manusia tepatnya pada sel darah merah (eritrositik skizogoni) dan di dalam hati (exoeritrositik pre-eritrositik skizogoni) (Mahmud et al, 2017). Produk dari skizogoni baik secara eritrositik ataupun exoeritrositik disebut merozoit. Fase ini disebut juga sebagai fase intrinsik (Paniker, 2018).

b. Fase Seksual

Nyamuk *Anopheles* betina merupakan tempat proses reproduksi seksual *Plasmodium* terjadi. Walaupun bentuk seksual (gametosit) terdapat pada eritrosit manusia, maturasi, dan fertilisasi terjadi pada nyamuk, meningkatkan jumlah sporozoit. Fase multiplikasi seksual ini disebut sporogoni. Fase ini disebut juga sebagai fase ekstrinsik (Paniker, 2018).

c. Siklus Skizogoni

Nyamuk *Anopheles* betina yang infeksi menginfeksi manusia. Bentuk infeksi parasit yaitu sporozoit masuk bersamaan ketika nyamuk menghisap darah. Kemudian, sporozoit bersirkulasi dalam peredaran darah dan memasuki sel parenkim hati (hepatosit) (Mahmud et al, 2017).

d. Siklus Exoeritrositik

Dalam waktu 30 menit, sporozoit mencapai hati dan memasuki sel parenkim hati (hepatosit) untuk memulai tahap skizogoni pra-eritrositik. Pada *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale* mereka membentuk skizon yang menetap dan tidak aktif (hipnozoit). Sewaktu-waktu, skizon yang tidak aktif dapat diaktifkan kembali dan melepaskan merozoit, yang kemudian menginfeksi sel darah merah, menyebabkan relaps (kambuh) (Mahmud et al, 2017).

e. Siklus Eritrositik

Merozoit yang dihasilkan dari siklus exoeritrositik di hati menginfeksi sel darah merah dan membentuk *ring* atau trophozoit muda. Parasit memakan hemoglobin. Namun ia tidak memakan hemoglobin sepenuhnya, meninggalkan hemozoin atau pigmen malaria (Mahmud et al, 2017).

f. Gametogoni

Setelah beberapa siklus eritrositik, beberapa merozoit yang menginfeksi eritrosit berkembang menjadi bentuk seksual dari parasit yaitu gametosit. Mereka tumbuh hingga hampir memenuhi sel eritrosit. Makrogametosit cenderung lebih besar dibanding mikrogametosit. Orang dengan gametosit dalam darahnya merupakan *carier* atau reservoir. Gametosit tidak menimbulkan gejala klinis, namun penting untuk transmisi infeksi (Paniker, 2018).

g. Siklus Sporogoni

Sporozoit diinjeksikan bersamaan ketika nyamuk *Anopheles* betina menghisap darah. Bentuk aseksual parasit tercerna, namun bentuk seksual parasit bebas di lambung nyamuk dan berkembang (Paniker, 2018). Inti dan sitoplasma dari mikrogamet terbagi dan membentuk 8 mikrogamet (exflagellasi). Makrogamet dibuahi oleh mikrogamet dan membentuk zigot.

Zigot berkembang berbentuk motil menjadi ookinet. Ookinet menembus lapisan epitel dinding perut nyamuk, membentuk ookista. Ookista yang matang pecah dan melepaskan sporozoit, masuk ke rongga badan nyamuk dan mencapai kelenjar liur. Nyamuk sekarang menjadi infeksius. Waktu yang dibutuhkan untuk menyelesaikan siklus sporogoni berkisar 1-4 minggu, tergantung spesies dan temperatur lingkungan (Mahmud et al, 2017).

5. Diagnosis Malaria

Diagnosis malaria didasari pada latar belakang potensi terpapar malaria di daerah endemis, bersama dengan gejala klinis, tanda, dan pemeriksaan mikroskopis dari sediaan apus darah tipis maupun sediaan darah tebal (Hannum, 2018). Diagnosis malaria meliputi kegiatan mengidentifikasi parasit atau antigen dalam darah. Walau terlihat mudah, keberhasilan diagnosis malaria dipengaruhi oleh banyak faktor. Perbedaan morfologi 5 spesies, hubungan antara tingkat penularan perpindahan penduduk, parasitemia, imunitas, tanda dan gejala, resistensi obat, semuanya dapat mempengaruhi identifikasi dan interpretasi parasitemia malaria dalam tes diagnosis (Tangpukdee et al, 2009). Kurangnya peralatan dan keahlian tenaga laboratorium, diagnosis dan perawatan berlebihan juga menjadikan tantangan dalam mendiagnosis malaria (Strom et al, 2013).

a. Gejala Klinis

1) Anamnesis

- a) Keluhan : demam, menggigil, berkeringat, sakit kepala, mual, muntah, diare, nyeri otot atau pegal pegal.
- b) Riwayat sakit malaria serta riwayat meminum obat malaria.
- c) Riwayat berkunjung ke daerah endemis malaria.
- d) Riwayat tinggal pada daerah endemis malaria.

Setiap kasus dengan keluhan demam atau riwayat demam harus selalu ditanyakan apakah ada riwayat berkunjung ke daerah endemis malaria

2) Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik meliputi :

- a) Suhu tubuh $>37,5^{\circ}\text{C}$

- b) Telapak tangan pucat
- c) Mata ikterik
- d) Splenomegali
- e) Hepatomegali

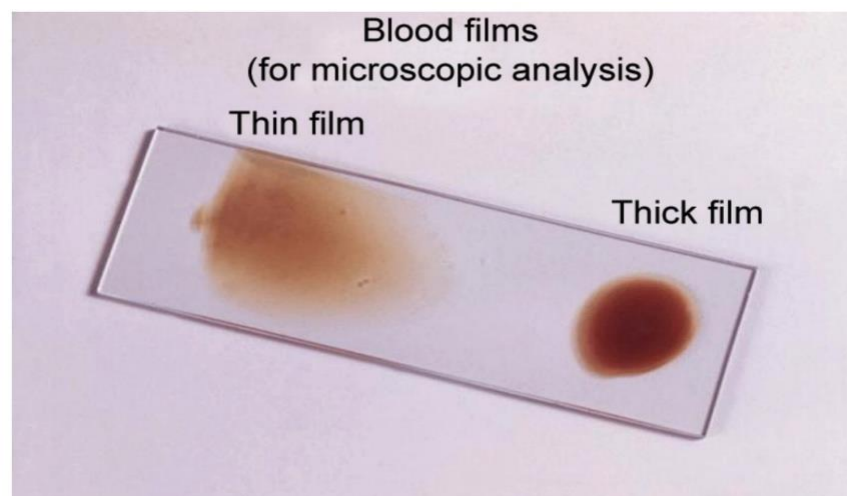
(Kemenkes RI, 2014)

b. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium dapat dilakukan secara mikroskopis atau non mikroskopis.

1) Pemeriksaan Mikroskopis (*Gold Standard*)

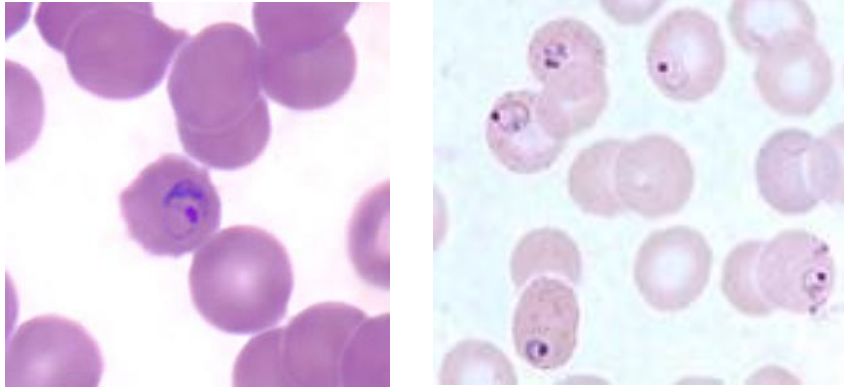
Pemeriksaan mikroskopis merupakan *gold standard* diagnosis penyakit malaria. Proses utamanya meliputi pembuatan apusan darah pada kaca objek, pewarnaan darah dan pemeriksaan darah dengan menggunakan mikroskop untuk mengamati parasit genus *Plasmodium* (Sadiq & Balaram, 2017). Dilakukan dengan sediaan apus darah tebal dan sediaan apus darah tipis. Sediaan apus darah tipis digunakan untuk deteksi parasit malaria, juga digunakan untuk menentukan spesies *Plasmodium* dengan mempelajari morfologinya. Sediaan apus darah tebal lebih sensitif untuk deteksi parasit bahkan pada keadaan kadar parasitemia rendah. Keduanya dapat digunakan untuk menentukan kadar parasitemia. Sediaan apus darah tipis digunakan untuk menghitung pada infeksi berat, sementara sediaan apus darah tebal mendeteksi kadar parasitemia yang lebih rendah (Hannum, 2018).



Sumber : Sastry & Bath, 2014

Gambar 2.7 Preparat sediaan apus darah tebal dan sediaan apus darah tipis

a) **Sediaan Apus Darah Tipis**



Sumber : Centers for Disease Control and Prevention, 2020

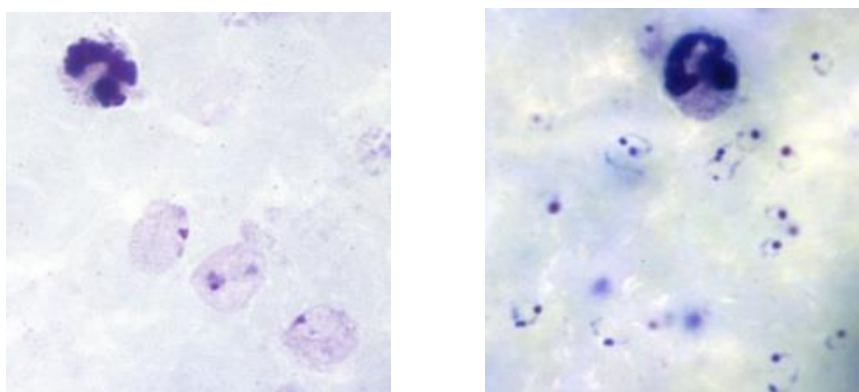
Gambar 2.8 Gambaran sediaan apus darah tipis pada mikroskop

Sediaan darah dibuat dengan menggunakan darah kapiler dari ujung jari. Sebanyak setetes darah jumlahnya sekitar 2 μ l, diletakan pada kaca preparat dan dibuat apusan dengan menggunakan kaca preparat lain dengan menggunakan sudut 30° - 45° secara horizontal hingga terbentuk seperti lidah kucing. Setelah dikeringkan di fiksasi menggunakan methanol absolut dan dilakukan pengecatan dengan larutan giemsa 3% selama 45 menit kemudian dibilas dengan air mengalir, dan dikeringkan. Pada sediaan apus darah tipis hasil pewarnaan yang terlihat dari mikroskop sel darah tampak monolayer, terpisah antar satu sama lain, terlihat parasit menginfeksi sel darah merah. Sediaan apus darah tipis ini digunakan untuk mendeteksi dan mengidentifikasi parasit malaria. Keuntungan metode ini adalah dapat mengidentifikasi spesies, kuantifikasi parasitemia, mengkaji keberadaan tropozoit, skizon, gametosit, dan mendeteksi pigmen malaria pada neutrofil dan monosit. Kelemahannya membutuhkan tenaga laboratorium yang terampil dalam menggunakan mikroskop dan *expert* di bidang malaria serta memakan waktu (Kemenkes RI, 2017).

b) **Sediaan Apus Darah Tebal**

Sediaan apus darah tebal dapat di buat di sediaan yang sama dengan sediaan apus darah tipis. Menggunakan 3 tetes darah jumlahnya sekitar 6 μ l, kemudian dipulas melingkar hingga diameternya kurang lebih 1 cm, lalu dikeringkan. Sediaan darah tebal tidak di fiksasi. Setelah kering sediaan langsung dilakukan pengecatan dengan larutan giemsa 3% selama 45 menit kemudian dibilas dengan air mengalir dan keringkan. Pada sediaan apus

darah tebal sel darah dihemolisis sehingga yang tampak hanya sel leukosit dan parasit. Dengan sediaan apus darah tebal parasit lebih cepat ditemukan. Kelebihan dari metode ini adalah deteksi mudah parasit karena hemolisis, 20-40 kali lebih sensitif daripada apusan tipis, batas deteksi 10-50 tropozoit / ul. Kelemahannya membutuhkan tenaga laboratorium yang terampil dalam menggunakan mikroskop dan *expert* di bidang malaria serta memakan waktu (Kemenkes RI, 2017).



Sumber : *Centers for Disease Control and Prevention*, 2020

2.9 Gambaran sediaan apus darah tebal pada mikroskop

2) **Rapid Diagnostic Test (RDT)**

Rapid diagnostic test (RDT) adalah pemeriksaan imunokromatografi yang mudah digunakan tersedia dalam bentuk *dipstick* dan *cassette* biasanya digunakan pada daerah dengan endemisitas tinggi (Obeagu et al, 2018). *Rapid diagnostic test* (RDT) dijadikan sebagai alternatif pengganti pemeriksaan mikroskopis (Hawkes et al, 2009). Alat ini mengandung antibodi monoklonal atau poliklonal untuk menangkap antigen parasit dan dapat mendeteksi *Plasmodium* dalam 15 menit, tersedia secara komersil (Paniker, 2018).

Antigen malaria yang ditargetkan oleh *rapid diagnostic test* (RDT) adalah *histidine rich protein-2* (HRP-II) dari *Plasmodium falciparum*, *parasite lactate dehydrogenase* (pLDH) dan *Plasmodium aldolase*. *histidine rich protein-2* (HRP-II) adalah protein yang larut dalam air yang diproduksi oleh stadium seksual dan gametosit *Plasmodium falciparum*. *Plasmodium aldolase* merupakan enzim stadium parasit *Plasmodium falciparum* dan non-*falciparum*. *Parasite lactate dehydrogenase* (pLDH) adalah enzim glikolitik

yang diproduksi oleh stadium seksual dan aseksual parasit yang menginfeksi eritrosit. *Parasite lactate dehydrogenase* (pLDH) ditemukan pada semua 4 spesies malaria yang menginfeksi manusia (Obeagu et al, 2018).

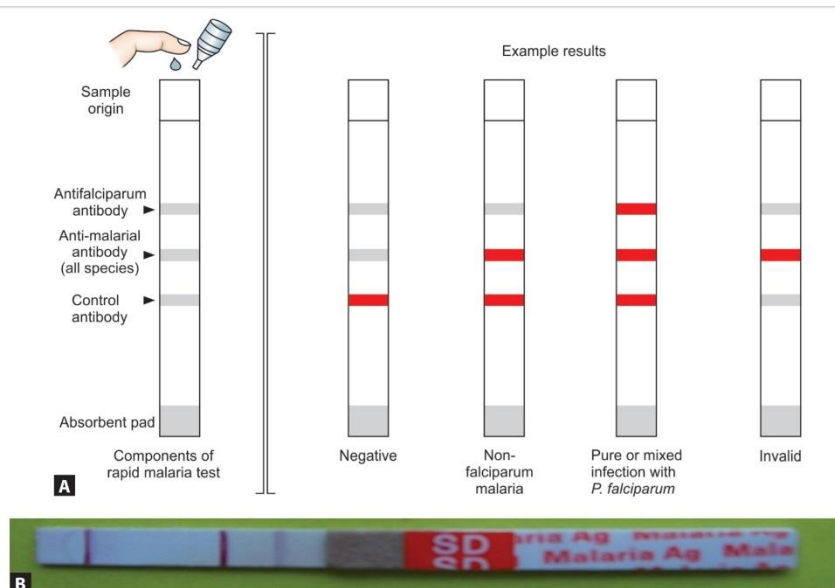
Alat *rapid diagnostic test* (RDT) menggunakan membran nitro-selulosa yang berisi bantalan sampel, bantalan penyerap, dan tiga jalur deteksi yang dilapisi dengan:

- a) Garis uji-1: Dilapisi dengan antibodi penangkap yang dikhususkan untuk *Plasmodium falciparum*.
- b) Garis uji-2: Dilapisi dengan antibodi penangkap yang umum untuk semua spesies *Plasmodium*.
- c) Garis kendali: Dilapisi dengan antibodi yang ditinggikan dalam serum kelinci terhadap antibodi poliklonal malaria.

Prinsip dan cara kerja pemeriksaan ini yaitu sampel sebanyak 5–50 μ L darah tepi, serum atau plasma diteteskan pada tempat sampel, sampel darah dicampur dengan larutan buffer yang disediakan oleh kit. Larutan buffer mengandung senyawa hemolisis yang melisiskan sel darah merah untuk melepaskan antigen malaria. Larutan buffer juga mengandung antibodi malaria poliklonal berlabel emas koloid (penanda yang dapat dideteksi secara visual) yang membentuk kompleks antibodi antigen dengan antigen malaria. Kedua kompleks antibodi antigen berlabel dan antibodi malarial poliklonal tak terikat bermigrasi melalui membran nitro-selulosa melalui aksi kapiler, selanjutnya akan membentuk senyawa immunokompleks dengan antibodi 3 bergerak menghasilkan garis berwarna ungu merah. Pemeriksaan dikatakan valid bila muncul garis pada kontrol, baik dengan garis tes berwarna (positif) atau garis tes tidak timbul warna (negatif). Bila tidak muncul garis pada kontrol, pemeriksaan dikatakan invalid dan harus diulang. Terbentuknya garis ungu pada area tes menunjukkan hasil positif (Marliana & Widhyasih, 2018).

Dalam kasus positif, kompleks antibodi antigen berlabel akan diimobilisasi pada garis yang telah disimpan sebelumnya yang dilapisi dengan antibodi penangkap yang spesifik untuk *Plasmodium falciparum*, antibodi penangkap pan malarial. Dalam kasus positif dan negatif, pita

kontrol terbentuk karena pengikatan antibodi malaria poliklonal berlabel ke antibodi kontrol. Tidak adanya pita kontrol menunjukkan tes tersebut tidak valid.



Sumber : Sastry & Bath, 2014

Gambar 2.10 (A) Diagram skematik kit *rapid diagnostic test* (RDT) yang menunjukkan infeksi *Plasmodium falciparum* negatif, non *Plasmodium falciparum*, murni atau campuran dan akibat malaria tidak valid; (B) gambar asli alat *rapid diagnostic test* (RDT).

Keunggulan dari metode ini tidak memerlukan aliran listrik, penggunaannya yang mudah, pembacaan hasilnya pun mudah. Kelemahanannya selain harganya yang cukup mahal, *rapid diagnostic test* tidak dapat mengetahui kepadatan parasit dan terkadang tidak dapat mendeteksi infeksi di keadaan parasitemia yang rendah (Wongsrichanalai et al., 2007).

3) Diagnosis Molekuler

Diagnosis molekuler dapat dilakukan dengan menggunakan *polymerase chain reaction* (PCR). Namun, diagnosis dengan *Polymerase chain reaction* (PCR) tidak digunakan untuk diagnosis rutin (Leski et al, 2020). *Polymerase chain reaction* (PCR) banyak digunakan sekarang untuk spesifikasi spesies dan untuk mendeteksi resistensi obat pada malaria (Paniker, 2018). Metode *polymerase chain reaction* (PCR) ini 100 kali lebih sensitif dari pemeriksaan sediaan apus darah tebal (Sastry & Bath, 2014). Namun, penggunaan *polymerase chain reaction* (PCR) memerlukan biaya

yang besar serta tidak dapat digunakan jika infrastruktur laboratorium tidak memadai seperti di daerah pedesaan, dan membutuhkan tenaga laboratorium yang terlatih (Hänscheid & Grobusch, 2002).

4) Serodiagnosis

Pemeriksaan serodiagnosis digunakan untuk studi epidemiologi, dan untuk menyaring donor darah di daerah di mana malaria tidak endemik dan untuk diagnosis individu yang terinfeksi (Rodrigues et al, 2003). Serodiagnosis tidak membantu dalam diagnosis klinis karena tidak akan membedakan antara infeksi aktif dan infeksi sebelumnya. Tes yang digunakan adalah *indirect hemagglutination assay* (IHA), *indirect fluorescent antibody* (IFA) dan *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) (Paniker, 2018).

5) Kultur

Guna mendukung penelitian malaria di bidang serologi/imunologi, kemoterapi, sensitivitas obat dan sejenisnya, memerlukan antigen parasit dalam jumlah yang besar dan tidak bisa diperoleh hanya dari pasien (Tuti et al, 1994). Metode kultur digunakan untuk persiapan antigen malaria. Namun, mereka tidak digunakan untuk diagnosis melainkan digunakan untuk kepentingan penelitian (Mahmud et al, 2017).

Trager dan Jensen (1976) menemukan metode sederhana untuk kultur berkelanjutan *Plasmodium falciparum*, yang telah diperluas untuk spesies malaria lainnya. Dia menggunakan media RPMI 1640 (*Roswell Park Memorial Institute* dan 1640 menunjukkan jumlah lintasan), dicampur dengan lapisan tipis sel eritrosit dan media overlay terdiri dari serum manusia yang dipertahankan dengan 7% CO₂ dan 1–5% O₂. Semua teknik kultur saat ini adalah modifikasi dari metode Trager dan Jensen. Media RPMI 1640 adalah yang paling umum digunakan dan lebih unggul dari media budidaya *Plasmodium falciparum* lainnya. Media lain yang digunakan adalah *modified Eagle medium* (MEM) modifikasi Delbecco, RPMI 1630, dan Medium 199.

6. Sensitivitas dan Spesifisitas

Sensitivitas dan spesifisitas adalah dua istilah yang banyak digunakan dalam penelitian medis dan merupakan ukuran statistik kinerja suatu

pemeriksaan (Sharma et al, 2009). Sensitivitas dan spesifisitas tidak berubah dengan populasi yang berbeda antara pasien yang sakit dan sehat. Nilai prediksi dengan pemeriksaan yang sama dapat bervariasi menurut usia, jenis kelamin dan lokasi geografis (Fischbach, 2003).

Sensitivitas adalah apabila suatu pemeriksaan memberikan hasil positif maka pasien benar positif sakit. Sensitivitas suatu pemeriksaan rendah memungkinkan pemeriksaan memberikan hasil yang salah, pasien yang sakit dapat saja dinyatakan negatif. Sebaliknya, spesifisitas adalah apabila suatu pemeriksaan menunjukkan hasil negatif maka pasien benar negatif (Whitaker et al, 2016).

Spesifisitas seratus persen menunjukkan tidak ada hasil positif palsu artinya, tes tersebut mengidentifikasi semua individu yang tidak mengidap penyakit tersebut. Sensitivitas seratus persen menunjukkan tidak ada negatif palsu artinya, tes tersebut mengidentifikasi semua individu dengan penyakit tersebut sebagai mengidap penyakit tersebut (Fischbach, 2014).

Sensitivitas dan spesifisitas diperoleh dengan menggunakan rumus perhitungan :

Sensitivitas

$$\text{Sensitivity (\%)} = \frac{\text{number of true positives}}{\text{number of true positives} + \text{number of false negatives}} \times 100$$

Spesifisitas

$$\text{Specificity (\%)} = \frac{\text{number of true negatives}}{\text{number of true negatives} + \text{number of false positives}} \times 100$$

Keterangan :

True Positive : Hasil tes benar positif pada pasien dengan penyakit

True Negative : Hasil tes negatif pada pasien tanpa penyakit

False Positive : Hasil tes positif pada pasien tanpa penyakit

False Negative : Hasil tes negatif pada pasien dengan penyakit

7. Penatalaksanaan

Departemen Kesehatan telah mensosialisasikan pengobatan baru untuk malaria dengan penggunaan obat ACT (*Artemisinin base Combination Therapy*). Ada 3 jenis ACT (*Artemisinin base Combination Therapy*) yang tersedia di Indonesia ialah kombinasi *Artesunate+Amodiaquine*, *Artemether-*

Lumefantrine dan *Dihydroartemisinin-Piperakuin*. Untuk pengobatan malaria berat di pakai artesunate dengan injeksi secara intra-vena (Kemenkes RI, 2011).

B. Hipotesis Penelitian

H₀ : Tidak ada perbedaan sensitivitas dan spesifisitas antara pemeriksaan malaria metode mikroskopis dan metode *rapid diagnostic test* (RDT).

H_a : Ada perbedaan sensitivitas dan spesifisitas antara pemeriksaan malaria metode mikroskopis dan metode *rapid diagnostic test* (RDT).

C. Variabel Penelitian

1. Variabel bebas (*independent variable*), adalah variabel yang menjadi sebab timbulnya atau berubahnya variabel dependen (variable terikat). Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemeriksaan mikroskopis dan *rapid diagnostic test* (RDT).
2. Variabel terikat (*dependent variable*), merupakan variabel yang dipengaruhi atau yang menjadi akibat, karena adanya variabel bebas. Variable terikat dalam penelitian ini adalah sensitivitas dan spesifisitas dari pemeriksaan mikroskopis dan *rapid diagnostic test* (RDT).