

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. Tinjauan Teori

#### 1. Malaria

Malaria adalah istilah yang diambil dari bahasa Itali yang berarti: *mal* = busuk dan *aria* = udara. Hal ini kemungkinan berhubungan dengan wabah yang terjadi disekitar kota Roma, dikarenakan banyak terdapat rawa-rawa yang berbau busuk. Istilah lain malaria antara lain, paludisme, demam intermitens, panas dingin, demam Roma, demam Chalgres, demam rawa, demam tropik, demam pantai dan “*ague*” (Irianto, 2009)

Malaria disebabkan parasit sporozoa *Plasmodium* yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina inefektif. Sebagian besar nyamuk akan menggigit pada waktu senja atau malam hari, pada beberapa jenis nyamuk puncak gigitannya adalah tengah malam sampai fajar. Plasmodium akan mengalami dua siklus. Siklus aseksual (skizogoni) terjadi pada tubuh manusia dan siklus seksual (sporogoni) terjadi pada nyamuk (Widoyono, 2011).

#### 2. Epidemiologi

Di Indonesia, malaria ditemukan tersebar luas disemua pulau dengan derajat infeksi yang bervariasi. Malaria disuatu daerah dapat ditemukan secara autokton, impor, induksi, dan introduksi. Adanya vektor penular yaitu nyamuk *Anopheles*. Didaerah endemis, penderita terutama anak-anak merupakan sumber infeksi yang paling utama. (Soedarto, 2011).

Malaria ditemukan pada 60<sup>0</sup> Lintang Utara sampai 32<sup>0</sup> Lintang Selatan, dari daerah ketinggian 2.666 m sampai daerah 433 m dibawah permukaan laut. Penyakit malaria dikatakan endemi jika secara konstan angka kejadian penyakit dapat diketahui serta penularan secara alami berlangsung sepanjang tahun, angka kejadian kasus malaria pada suatu daerah naik dengan cepat dan tercatat di level biasa atau jika penyakit secara tiba-tiba terjadi pada suatu daerah yang sebelumnya bebas malaria (Natadisastra, 2014).

### 3. Klasifikasi Malaria

Phylum : Apicomplex  
 Kelas : Sporozoa  
 Subkelas : Coccidiida  
 Ordo : Eucoccidides  
 Sub ordo : Haemosporina  
 Famili : Plasmodiidae  
 Genus : *Plasmodium*  
 Spesies : *Plasmodium falciparum*  
           *Plasmodium vivax*  
           *Plasmodium ovale*  
           *Plasmodium malariae* (Harijanto,2000).

### 4. Morfologi Plasmodium

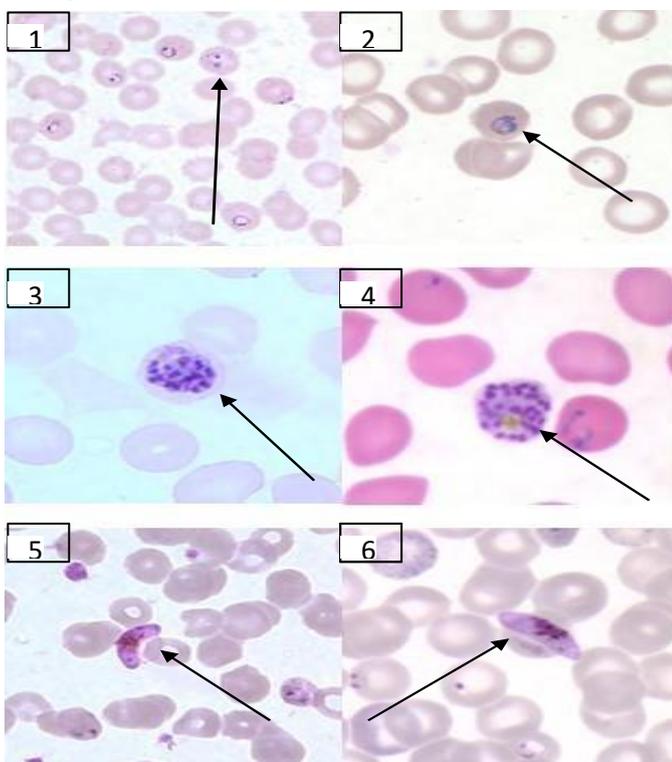
Empat spesies *Plasmodium* yang dikenal secara alami sebagai penyebab malaria yang menginfeksi manusia, antara lain *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malarie*, dan *Plasmodium ovale* (Antinori et al, 2012). *Plasmodium knowlesi* dianggap sebagai spesies kelima *Plasmodium* yang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

#### 1) *Plasmodium falciparum*

*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, 2012).

Stadium trophozoit muda dalam darah berbentuk cincin sangat kecil dan halus. Stadium cincin terdapat 1 atau 2 titik kromatin, bentuk pinggir (marginal) dan bentuk accolé. Sitoplasma terlihat tipis dan sel darah merah tidak membesar.

Stadium selanjutnya yaitu skizon muda dan skizon tua yang jarang ditemukan di dalam darah tepi, kecuali pada infeksi yang berat. Stadium ini berada pada pembuluh darah kapiler. Stadium skizon matang atau deasa akan mengisi 2/3 eritrosit dan membentuk 8-24 buah merozoit dengan jumlah rata-rata 16 buah merozoit. Skizon matang *Plasmodium falciparum* berbentuk lebih kecil dibandingkan dengan skizon matang pada *Plasmodium* lainnya. Skizon *Plasmodium falciparum* ini berbentuk mengelompok menjadi satu. Perkembangan selanjutnya yaitu stadium gametosit yang berlangsung di pembuluh darah kapiler, kadang-kadang stadium muda juga bisa ditemukan di daerah tepi. Gametosit berbentuk agak lonjong seperti sabit yang kemudian menjadi lebih panjang atau elpis. Makrogametosit (betina) biasanya lebih langsing dan panjang, kromatinnya mengelompok menjadi satu serta memiliki sitoplasma lebih biru dari mikrogametosit. Mikrogametosit (jantan) memiliki bentuk seperti pisang dan lebih besar, dengan sitoplasma berwarna biru pucat atau sedikit kemerahan dan inti berwarna merah muda, besar namun tidak padat atau menyebar (Faisal dkk, 2016).



Keterangan:

1. Tropozoit imatur
2. Tropozoit matur
3. Skizon imatur
4. Skizon matur
5. Makrogametosit
6. Mikrogametosit

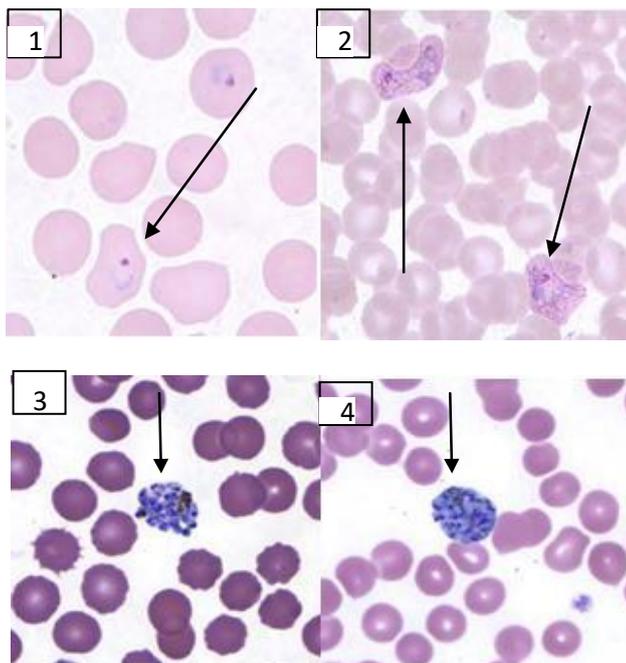
Sumber: CDC, 2020

Gambar 2.1 Morfologi *Plasmodium falciparum* secara mikroskopis dengan pewarnaan Giemsa perbesaran lensa objektif 100x

## 2) *Plasmodium Vivax*

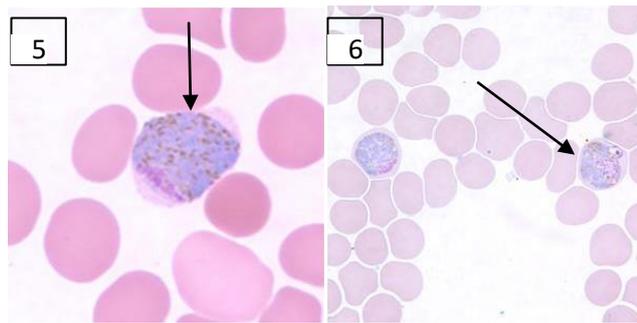
*Plasmodium vivax* merupakan penyebab utama malaria kedua, setelah *Plasmodium falciparum* (Beeson, 2015). Grassi dan Falleti pada tahun 1890 menamai spesies *Plasmodium* penyebab malaria tertiana ini dengan *Plasmodium vivax*. Masa sporulasinya setiap  $2 \times 24$  jam. Eritrosit yang terinfeksi menjadi pucat karena kekurangan hemoglobin dan membesar (Irianto, 2009).

Merozoit dari skizon eritrosit tumbuh menjadi trophozoit muda berbentuk cincin. Diwarnai menggunakan pewarnaan giemsa sitoplasma berwarna biru, inti berwarna merah, dan ukuran sel darah merah normal sampai membesar 1.25 kali, dan tampak titik halus berwarna merah yang disebut titik *Schuffner*. Eritrosit yang sudah terinfeksi *Plasmodium vivax* berukuran lebih besar dari ukuran normal. Trophozoit muda yang berkembang menjadi trophozoit tua yang sangat aktif sitoplasmanya berbentuk amoeboid dan kromatinnya membesar. Pada stadium skizon berisi 12-24 merozoit dengan pigmen berkumpul baik ditengah ataupun ditepi (Faisal dkk, 2016). Setelah 2-3 kali siklus eritrositer, lalu merozoit akan tumbuh menjadi bentuk seksual, yaitu makrogametosit dan mikrogametosit yang berbentuk bulat sampai oval, mengisi seluruh eritrosit, dan masih terlihat titik *schuffner*. Makrogametosit (betina) memiliki sitoplasma yang berwarna biru, inti kecil, dan kromatin padat. Mikrogametosit (jantan) sitoplasma berwarna pucat biru kelabu dengan inti yang besar. Pada stadium gametosit ukuran sel darah merah membesar 1.5 sampai 3 kali (Faisal dkk, 2016).



Keterangan :

1. Ring
2. Trophozoit
3. Skizon
4. Gametosit



Keterangan :

5. Makrogametosit
6. Mikrogametosit

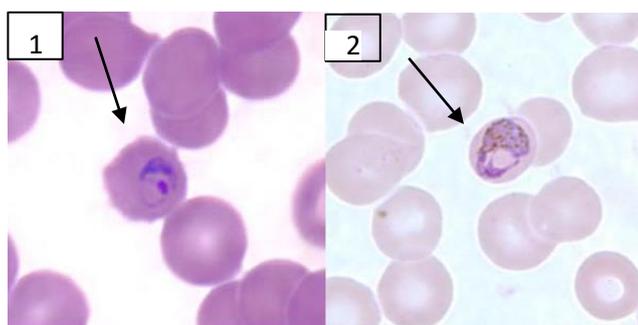
Sumber: CDC, 2020

Gambar 2.2 Morfologi *Plasmodium vivax* secara mikroskopis dengan pewarnaan Giemsa perbesaran lensa objektif 100x

### 3) *Plasmodium Malariae*

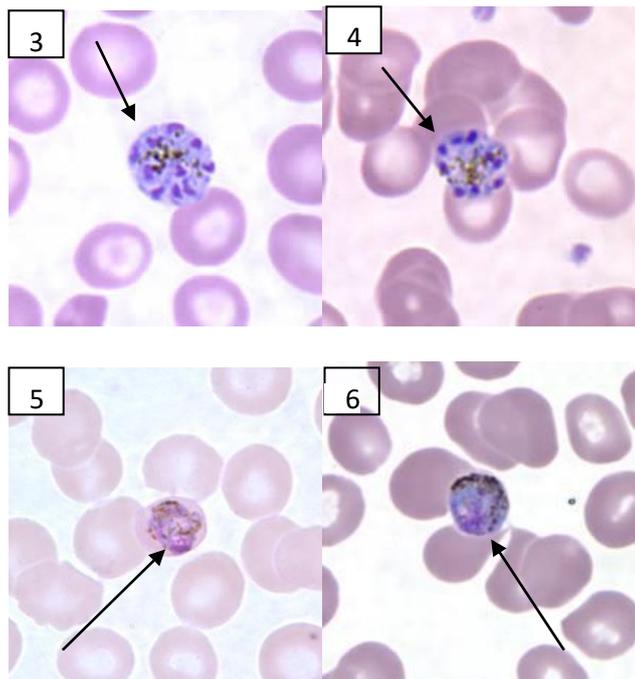
*Plasmodium malariae* proses pembentukan endospora nya yaitu setiap 3 x 24 jam. *Plasmodium malariae* lebih kecil, kurang aktif, jumlahnya lebih kecil dan memerlukan hemoglobin lebih sedikit dari *Plasmodium vivax*. Bentuk cincin yang dipulas mirip dengan cincin dari *Plasmodium vivax*, perbedaannya hanya pada warna sitoplasma yang lebih biru dan parasitnya lebih kecil, lebih teratur, serta lebih padat (Irianto, 2009).

Tropozoit yang aktif memiliki butir-butir kasar yang berwarna tengguli tua atau hitam. Parasite ini dapat berbentuk seperti pita yang melintang pada sel, mengandung kromatin seperti benang, dan sewaktu-waktu dapat ditemukan vakuola. Terdapat pigmen kasar yang berkumpul di pinggirnya. Setelah 72 jam skizon akan matang dan bersegmentasi. Parasite berbentuk menyerupai bunga serunai dengan pigmen hijau tengguli yang padat, dikelilingi oleh 8-10 merozoit lonjong, masing-masing memiliki kromatin berwarna merah dan sitoplasma berwarna biru. Di dalam sel yang mengandung *Plasmodium malariae* terdapat butir-butir kecil berwarna merah muda yang disebut titik Ziemann. Gametosit *Plasmodium malariae* hampir serupa dengan gametosit *Plasmodium vivax*, tetapi bentuknya lebih kecil dan kurang berpigmen (Irianto, 2009).



Keterangan :

1. Tropozoit imatur
2. Tropozoit matur



Keterangan :

3. Skizon imatur
4. Skizon matur
5. Makrogametosit
6. Mikrogametosit

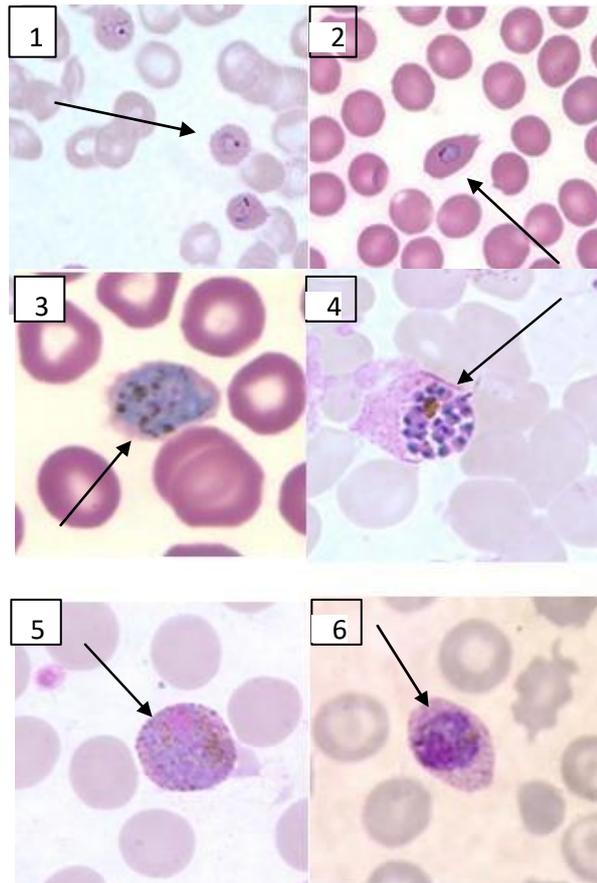
Sumber: CDC, 2020

Gambar 2.3 Morfologi *Plasmodium malariae* secara mikroskopis dengan pewarnaan Giemsa perbesaran lensa objektif 100x

#### 4) *Plasmodium Ovale*

*Plasmodium ovale* proses pembentukan endospora nya yaitu setiap 48 jam, *Plasmodium* ini tidak terdapat di Indonesia. Sel darah merah yang terdapat *Plasmodium ovale* sedikit membesar, berbentuk lonjong, dan mempunyai titik-titik schuffner besar pada stadium dini. Ciri khas dari *Plasmodium* ini yaitu, sel darah merahnya memiliki bentuk yang tidak teratur dan bergerigi. Terdapat pigmen yang tersebar di seluruh parasite yang sedang tumbuh, sebagai butir-butir berwarna tengguli kehijauan dan mempunyai corak yang jelas. Pada skizon yang matang yang hampir mengisi seluruh eritrosit, pigmen ini terletak di tengah-tengah. *Plasmodium ovale* menyerupai *Plasmodium malariae* dalam bentuk skizon muda dan trophozoit yang sedang tumbuh (Irianto, 2009).

Skizon matang memiliki pigmen yang padat dan biasanya mengandung 8 merozoit. Pada sediaan darah tebal sangat sulit untuk dibedakan, antara *Plasmodium ovale* dan *Plasmodium malariae* kecuali bila titik *schuffner* terlihat (Irianto, 2009).



Keterangan :

1. Trophozoit imatur
2. Trophozoit matur
3. Skizon imatur
4. Skizon matur
5. Makrogametosit
6. Mikrogametosit

Sumber: CDC, 2020

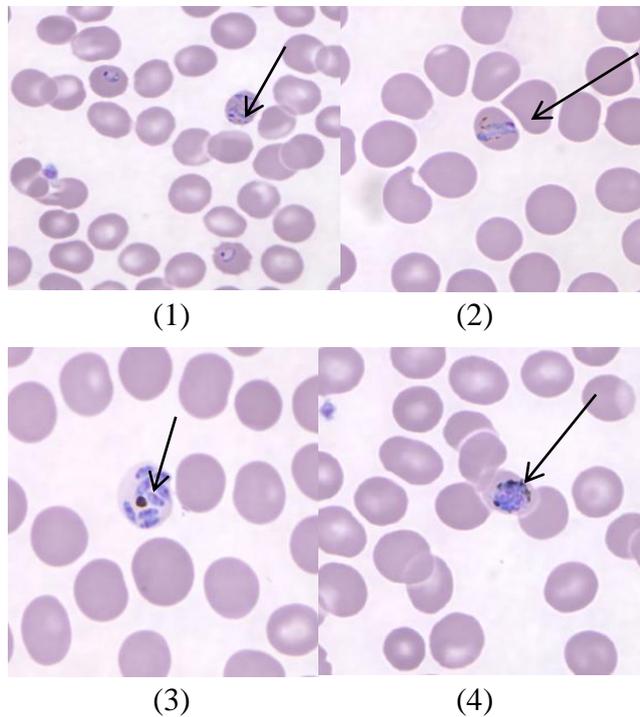
Gambar 2.4 Morfologi *Plasmodium ovale* secara mikroskopis dengan pewarnaan Giemsa perbesaran lensa objektif 100x

##### 5) *Plasmodium Knowlesi*

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 et al, 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, 2014).

Stadium ring *Plasmodium knowlesi* mirip dengan *Plasmodium falciparum*. Berbentuk accole, kromatin ganda, dan lebih dari satu parasit bisa menginfeksi eritrosit (Gambar 1). Eritrosit yang terinfeksi tidak membesar. Stadium trophozoit berbentuk seperti pita mirip dengan *Plasmodium malariae* (Gambar 2). Skizon matur berisi 10 – 16 merozoit (Gambar 3) (Mahmud, 2017). Makrogamet berbentuk bulat, sitoplasma berwarna biru, mengisi hampir seluruh eritrosit

sedangkan mikrogamet cenderung lebih kecil, dengan sitoplasma berwarna merah jambu (Gambar 4) (Dosen Teknologi Laboratorium Medis Indonesia, 2014).



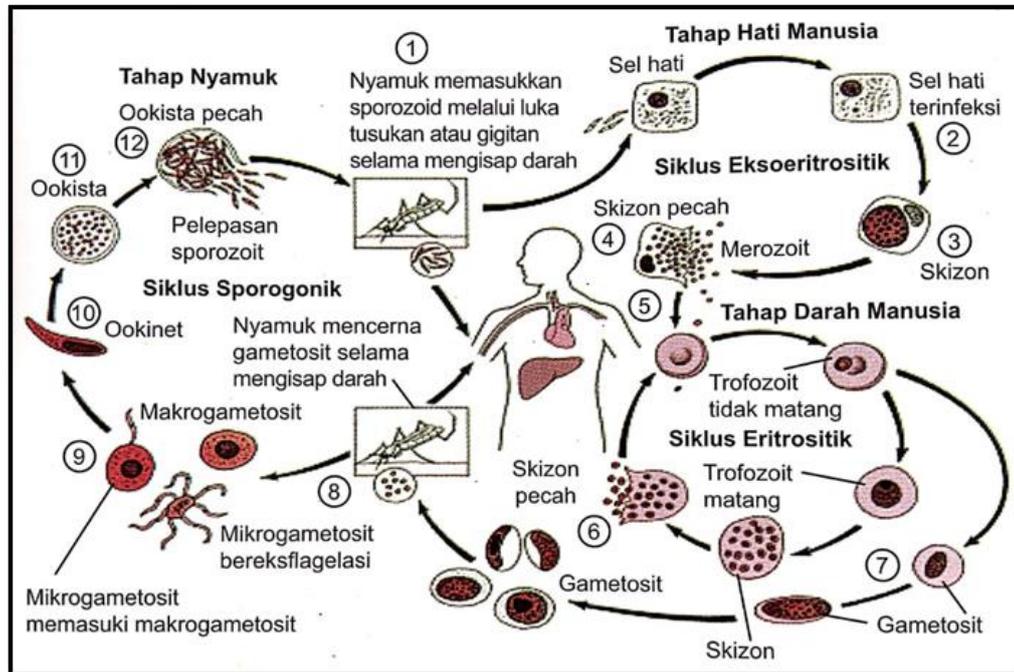
Sumber : CDC, 2020

Gambar 2.5 Morfologi *Plasmodium knowlesi*

Keterangan :

1. Trophozoit imatur
2. Trophozoit matur
3. Skizon
4. Gametosit

## 5. Siklus Hidup



Sumber: Depkes RI, 2008

Gambar 2.6 Siklus Hidup *Plasmodium*.

### a. Fase Seksual (Sporogoni)

Jika nyamuk *Anopheles* betina mengisap darah manusia yang mengandung parasit malaria, parasit bentuk seksual masuk ke dalam perut nyamuk. Bentuk ini mengalami pematangan menjadi mikrogametosit dan makrogametosit, yang kemudian terjadi pembuahan membentuk *zygote* (ookinet). Selanjutnya, ookinet menembus dinding lambung nyamuk dan menjadi *ookista*. Jika ookista pecah, ribuan sporozoit dilepaskan dan bermigrasi mencapai kelenjar air liur nyamuk. Pada saat itu sporozoit siap menginfeksi jika nyamuk menggigit manusia (Depkes RI, 2008).

### b. Fase Aseksual (Skizogoni)

Dimulai ketika *Anopheles* betina menghisap darah manusia dan memasukan sporozoit yang terdapat dalam air liurnya ke dalam sirkulasi darah manusia. Dalam waktu 30 menit-1 jam, sporozoit masuk kedalam sel parenkim hati dan berkembang biak membentuk skizon hati yang mengandung ribuan merozoit. Proses ini disebut *skizogoni eksoeritrosit*, karena parasit belum masuk ke dalam eritrosit (sel darah merah). Lamanya fase ini berbeda beda untuk tiap spesies *Plasmodium*. Pada akhir fase terjadi sporulasi, dimana

skizon hati pecah dan banyak mengeluarkan merozoit ke dalam sirkulasi darah. Pada *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale*, sebagian sporozoit membentuk hipnozoit dalam hati yang dapat bertahan sampai bertahun-tahun, atau dikenal sebagai sporozoit “tidur” yang dapat mengakibatkan *relaps* pada malaria, yaitu kambuhnya penyakit setelah tampak mereda selama periode tertentu. Fase eritrosit dimulai saat merozoit dalam sirkulasi menyerang sel darah merah melalui reseptor permukaan eritrosit dan membentuk trofozoit (Depkes RI, 2008).

Parasit malaria tumbuh dengan mengkonsumsi hemoglobin. Bentuk eritrosit yang mengandung parasit menjadi lebih elastis dan berbentuk lonjong. Setelah 36 jam menginvasi eritrosit, parasit berubah menjadi skizon. Setiap skizon yang pecah akan mengeluarkan 6-36 merozoit yang siap menginfeksi eritrosit lain. Siklus aseksual *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, dan *Plasmodium ovale* adalah 48 jam dan *Plasmodium malariae* adalah 72 jam. Dengan kata lain, proses menjadi trofozoit-skizonmerozoit. Setelah dua sampai tiga generasi merozoit terbentuk, sebagian berubah menjadi bentuk seksual, gamet jantan dan gamet betina (Depkes RI, 2008).

## 6. Cara infeksi

Waktu antara nyamuk mengisap darah yang mengandung gametosit sampai mengandung sporozoit dalam kelenjar liurnya disebut *masa tunas ekstrinsit*.

Sporozoit merupakan stadium infeksi. Cara infeksi dari malaria adalah dengan 2 cara, yaitu:

a. *Kongenital*, melalui plasenta ibu hamil yang mengandung *Plasmodium* yang ditularkan kepada janin dalam kandungan.

b. *Akuisita*, yang dapat melalui beberapa cara, yaitu:

- 1) secara alami melalui tusukan nyamuk *Anopheles* betina yang mengandung stadium sporozoit,
- 2) secara *induced*, bila stadium aseksual dalam eritrosit secara tak sengaja masuk ke dalam badan manusia melalui darah, seperti transfusi atau suntikan (Safar, 2010).

## 7. Faktor yang mempengaruhi

### a. Agen (Penyebab)

Agar dapat hidup terus sebagai spesies, parasit malaria harus ada dalam tubuh manusia untuk waktu yang cukup lama dan menghasilkan gametosit jantan dan betina pada saat yang sesuai untuk penularan. Parasit juga harus menyesuaikan diri dengan sifat-sifat spesies nyamuk *Anopheles* yang *anthropofilik* agar Sporogami dimungkinkan dan menghasilkan Sporozoit yang infeksi (Arsin, 2012).

### b. Host (Penjamu)

#### 1) Manusia

Penyakit malaria dapat menginfeksi setiap manusia, ada beberapa faktor intrinsik yang dapat mempengaruhi manusia sebagai penjamu penyakit malaria antara lain:

#### a) Umur

Secara umum penyakit malaria tidak mengenal tingkatan umur. Hanya saja anak-anak lebih rentan terhadap infeksi malaria.

#### b) Jenis kelamin

Infeksi malaria tidak membedakan jenis kelamin akan tetapi apabila menginfeksi ibu yang sedang hamil akan menyebabkan anemia yang lebih berat.

#### c) Ras

Beberapa ras manusia atau kelompok penduduk mempunyai kekebalan alamiah terhadap malaria.

#### d) Riwayat malaria sebelumnya

Orang yang pernah terinfeksi malaria sebelumnya biasanya akan terbentuk immunitas sehingga akan lebih tahan terhadap infeksi malaria.

#### e) Pola hidup

Pola hidup seseorang atau sekelompok masyarakat berpengaruh terhadap terjadinya penularan malaria seperti kebiasaan tidur tidak pakai kelambu, dan sering berada di luar rumah pada malam hari tanpa menutup badan dapat menjadi faktor resiko terjadinya penularan malaria.

f) Status gizi

Status gizi erat kaitannya dengan sistem kekebalan tubuh. Apabila status gizi seseorang baik akan mempunyai peranan dalam upaya melawan semua agen yang masuk ke dalam tubuh (Arsin, 2012).

2) Vektor Malaria

Nyamuk *Anopheles* yang ada di Indonesia berjumlah lebih 80 spesies, sampai saat ini di Indonesia telah ditemukan sejumlah 24 spesies *Anopheles* yang dapat menularkan malaria. Semua vektor tersebut hidup sesuai dengan kondisi ekologi setempat, antara lain ada nyamuk yang hidup di air payau pada tingkat salinitas tertentu (*An. sundaicus*, *An. subpictus*), ada yang hidup di sawah (*An. aconitus*), air bersih di pegunungan (*An. maculatus*), genangan air yang dapat sinar matahari (*An. punctulatus*, *An. farauti*) (Arsin, 2012).

**c. Environment (Lingkungan)**

1) Lingkungan Fisik

a. Suhu

Suhu mempengaruhi perkembangan parasit dalam nyamuk. Suhu yang optimum berkisar antara 20°C dan 30°C. Makin tinggi suhu (sampai batas tertentu) makin pendek masa inkubasi *ekstrinsik* (*Sporogoni*) dan sebaliknya makin rendah suhu makin panjang masa inkubasi *ekstrinsik*.

b. Kelembaban udara

Kelembaban udara yang rendah akan memperpendek umur nyamuk, meskipun berpengaruh pada parasit. Tingkat kelembaban 60% merupakan batas paling rendah untuk memungkinkan hidupnya nyamuk. Pada kelembaban yang lebih tinggi nyamuk menjadi lebih aktif dan lebih sering menggigit, sehingga meningkatkan penularan malaria.

c. Curah hujan

Pada umumnya hujan akan memudahkan perkembangan nyamuk dan terjadinya epidemi malaria. Besar kecilnya pengaruh tergantung pada jenis dan curah hujan, jenis vektor, dan jenis tempat perindukan. Hujan yang diselingi panas matahari akan memperbesar kemungkinan berkembang biaknya nyamuk *Anopheles*.

d. Topografi (Ketinggian)

Secara umum malaria berkurang pada ketinggian yang semakin bertambah, hal ini berkaitan dengan menurunnya suhu rata-rata. Pada ketinggian di atas 2000 meter jarang ada transmisi malaria, hal ini bisa berubah bila terjadi pemanasan bumi dan pengaruh El-Nino.

e. Angin

Kecepatan dan arah angin dapat mempengaruhi jarak terbang nyamuk dan ikut menentukan jumlah kontak antara nyamuk dengan manusia.

f. Arus air

Pengaruh arus air berbeda- beda untuk spesiesnya, *An. Barbirostris* lebih menyukai perindukan yang airnya statis/mengalir lambat, sedangkan *An. Minimus* lebih menyukai aliran yang deras, dan *An. Letifer* lebih menyukai air yang tergenang.

g. Kadar garam

*An. sundaicus* tumbuh optimal pada air payau yang kadar garamnya 12-18% dan tidak berkembang pada kadar garam 40% ke atas (Arsin, 2012).

2) Lingkungan Biologik

Tumbuhan bakau, lumut, ganggang dan berbagai tumbuhan lain dapat mempengaruhi kehidupan larva karena dapat menghalangi sinar matahari atau melindungi dari serangan makhluk hidup lainnya. Adanya berbagai jenis ikan pemakan larva seperti ikan kepala timah (*Panchx spp*), gambusia, nila, mujair akan mempengaruhi populasi nyamuk di suatu daerah dataran tinggi dan dataran rendah. Adanya hewan ternak seperti sapi, kerbau, dan babi dapat mengurangi jumlah gigitan nyamuk pada manusia, apabila hewan ternak tersebut dikandangan tidak jauh dari rumah tempat tinggal manusia (Arsin, 2012).

## 8. Gejala Malaria

Gejala klinik terpenting pada malaria terdiri dari :

a. Demam

Serangan malaria biasanya dimulai dengan gejala prodromal, yaitu lesu, sakit kepala, hilang nafsu makan, kadang-kadang disertai gejala mual dan muntah.

Serangan demam yang khas meliputi 3 stadium, yaitu:

- 1) Stadium menggigil, dimulai dengan perasaan dingin yang amat sangat menggigil sehingga penderita berusaha menghangatkan badan dengan selimut tebal. Nadi lemah tetapi cepat, bibir dan jari tangan menjadi biru, kulit kering dan pucat, kadang-kadang disertai muntah. Anak-anak sering disertai dengan kejang-kejang. Stadium ini dapat berlangsung antara 15 menit hingga 1 jam.
- 2) Stadium *acne* atau stadium puncak demam, mulai dari perasaan dingin kemudian berubah menjadi panas sekali. Muka memerah, kulit kering, dan panas serasa terbakar, sakit kepala hebat, ada rasa mual dan muntah, nadi penuh dan berdenyut keras. Suhu tubuh naik hingga 41°C (106 F), penderita merasa sangat kehausan. Stadium ini berlangsung selama 2-6 jam.
- 3) Stadium *sudoris* atau stadium berkeringat, dimulai dengan penderita berkeringat banyak sehingga pakaian dan tempat tidur basah oleh keringat. Suhu badan turun dengan cepat hingga kadang-kadang di bawah ambang normal. Penderita biasanya dapat tertidur nyenyak dan waktu bangun merasa badan lemah. Stadium ini berlangsung selama 2-4 jam (Ompusunggu dkk, 2018).

Gejala infeksi yang timbul kembali setelah serangan pertama disebut *relaps*, yang dapat bersifat:

- a) *Relaps* Jangka Pendek (*Rekrudesensi*)

Ini terjadi karena parasit dalam siklus eritrositik menjadi banyak. Demam akan timbul kembali dalam waktu 8 minggu sesudah redanya serangan pertama.

- b) *Relaps* Jangka Panjang (*Rekurensi*)

Ini terjadi ketika parasit dalam siklus eksoeritrositik dari hati masuk ke dalam darah dan menjadi banyak Akibatnya, demam timbul lagi setelah 24 minggu atau lebih setelah serangan pertama reda (Ompusunggu dkk, 2018).

#### **b. Splenomegali**

Splenomegali adalah pembesaran limpa yang merupakan gejala khas malaria menahun. Perubahan pada limpa biasanya disebabkan oleh kongesti. Limpa kemudian berubah warna menjadi hitam karena pigmen yang ditimbulkan dalam eritrosit yang mengandung parasit dalam kapiler dan sinusoid (Ompusunggu dkk, 2018).

### c. Anemia

Pada serangan akut, kadar hemoglobin menurun secara mendadak Anemia terutama tampak pada malaria *falciparum* karena proses penghancuran eritrosit yang cepat dan hebat. Ini juga dijumpai pada malaria menahun. Anemia disebabkan oleh faktor-faktor berikut ini:

- 1) Penghancuran eritrosit yang mengandung parasit dan tidak mengandung parasit di dalam limpa.
- 2) Lisis eritrosit akibat siklus hidup parasit.
- 3) *Reduced survival time*, yaitu eritrosit normal yang tidak mengandung parasit tidak dapat hidup lama (Ompusunggu dkk, 2018).

## 9. Diagnosis

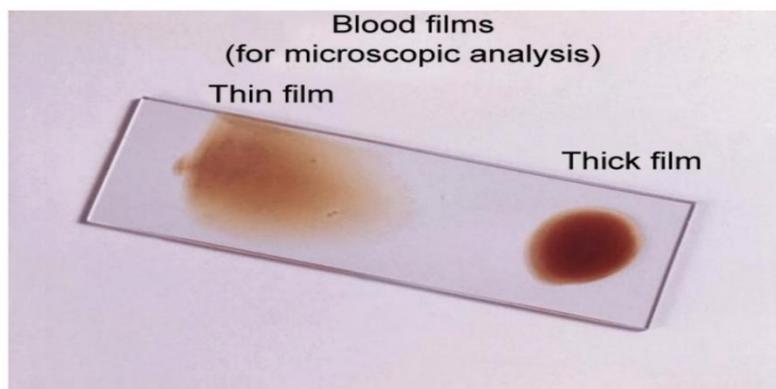
Pemeriksaan parasit malaria dapat dilakukan dengan cara mikroskopis maupun pemeriksaan cepat dengan *Rapid Diagnosis Test* (RDT) (Kemenkes RI, 2017).

### a. Pemeriksaan Mikroskopis Malaria (*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, 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).

Diagnosis malaria ditegakkan dengan penemuan parasit malaria pada pemeriksaan mikroskopis sediaan apus darah tepi yaitu sediaan darah tebal terdiri dari sejumlah besar sel darah merah yang digunakan untuk menemukan parasit dengan cepat dan sediaan darah tipis terdiri dari satu lapisan sel darah

merah yang tersebar dan digunakan untuk membantu identifikasi parasit malaria setelah ditemukan dalam SD tebal (Kemenkes RI, 2017).



Sumber : Sastry, 2014

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

#### 1) Pembuatan sediaan darah

Teteskan satu tetes kecil darah ( $\pm 2 \mu\text{l}$ ) dibagian tengah object glass untuk SD tipis. Selanjutnya 2-3 tetes kecil darah ( $\pm 6 \mu\text{l}$ ) dibagian ujung untuk SD tebal. Membuat SD tipis, ambil object glass baru (object glass kedua), tempelkan ujungnya pada 1 tetes darah kecil sampai darah tersebut menyebar sepanjang object glass, dengan sudut  $45^\circ$  geser object glass tersebut dengan cepat kearah yang berlawanan dengan tetes darah tebal, sehingga didapatkan sediaan hapus (seperti bentuk lidah) (Kemenkes RI, 2017).

Membuat SD tebal, ujung object glass kedua ditempelkan pada ketiga tetes darah kecil, darah dibuat homogen dengan cara memutar ujung *object glass* searah jarum jam, sehingga terbentuk bulatan dengan diameter 1 cm, setelah kering, darah tersebut harus segera diwarnai. Pada keadaan tidak memungkinkan selambat- lambatnnya dalam waktu 24 jam SD harus sudah diwarnai (Kemenkes RI, 2017).

#### 2) Pewarnaan Sediaan Darah

- a. SD tipis yang sudah kering difiksasi dengan methanol, jangan sampai terkena SD tebal.
- b. Letakkan pada rak pewarna dengan posisi darah berada diatas.
- c. Siapkan 3% larutan Giemsa dengan mencampur 3 bagian Giemsa stock dan 97 bagian larutan buffer

- d. Tuang larutan Giemsa 3% dari tepi hingga menutupi seluruh permukaan object glass, biarkan selama 45-60 menit.
  - e. Tuangkan air bersih secara perlahan-lahan dari tepi object glass sampai larutan Giemsa yang terbuang menjadi jernih, angkat dan keringkan SD. Setelah kering, SD siap diperiksa (Kemenkes RI, 2017).
- 3) Pemeriksaan Mikroskopis Sediaan Darah
- a) SD diletakkan pada meja sediaan mikroskop.
  - b) Lihat SD dengan lensa objektif pembesaran 10 kali dan fokuskan lapang pandang.
  - c) Teteskan minyak imersi, ganti lensa objektif dengan pembesaran 100 kali.
  - d) Fokuskan lapang pandang dengan memutar mikrometer sampai eritrosit terlihat jelas. Periksa SD dengan menggerakkan meja sediaan dengan arah kekiri dan kekanan.
  - e) Pemeriksaan sediaan darah tebal dan tipis dilakukan sampai 100 lapang pandang. Bila diperlukan dapat dilihat sampai 400 lapang pandang (Kemenkes RI, 2017).
- 4) Interpretasi Hasil
- a) Positif : terdapat *Plasmodium sp* pada apusan darah berdasarkan morfologi.
  - b) Negatif : tidak terdapat *Plasmodium sp* pada apusan darah berdasarkan morfologi.

**b. Rapid Diagnostic Test (RDT)**

RDT merupakan suatu pemeriksaan laboratorium yang digunakan untuk mendiagnosis penyakit malaria berdasarkan atas deteksi antigen parasit malaria di dalam darah dengan menggunakan prinsip imunokromatografi yang paling sering digunakan ialah dipstick (tes strip) yang dilakukan untuk pengujian antibodi monoklonal yang secara langsung menyerang target antigen dari parasit tersebut. Bidang ilmu ini telah berkembang dengan cepat dan peningkatan teknis secara terus menerus dapat meningkatkan kemampuan RDT dalam menegakkan diagnosis malaria. (Prabowo,2008).

RDT dapat mempermudah dan mempercepat mendiagnosis penyakit malaria dibandingkan menggunakan mikroskop karena menggunakan RDT tidak membutuhkan tenaga kerja yang banyak atau keahlian khusus,

sedangkan pemeriksaan mikroskopik membutuhkan tenaga kerja yang memiliki keahlian khusus. Test ini berdasarkan deteksi antigen dari parasit malaria yang lisis dalam darah dengan metode imunokromatografi. Prinsip uji *imunokromatografi* adalah cairan akan bermigrasi pada permukaan membran *nitroselulosa*. Uji ini berdasarkan pengikatan antigen di daerah perifer oleh antibodi monoklonal yang dikonjugasikan dengan zat pewarna atau *gold particles* pada fase *mobile*. Antibodi monoklonal kedua/ketiga diaplikasikan pada strip *nitroselulosa* sebagai fase *immobile*. Bila darah penderita mengandung antigen tertentu, maka kompleks antigen antibodi akan bermigrasi pada fase *mobile* sepanjang strip nitroselulosa dan akan diikat dengan antibodi monoklonal pada fase “*immobile*” sehingga terlihat sebagai garis yang berwarna. (Arum et al, 2006).

Jenis RDT dapat berupa dipstik ataupun strip. Test ini biasanya memerlukan waktu sekitar 15 menit (untuk jenis tertentu sampai 30 menit).

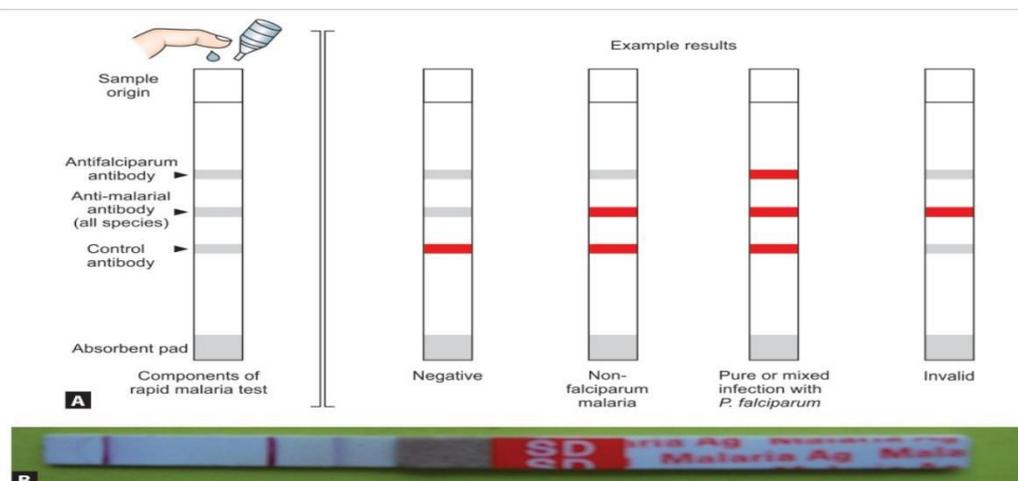
Ada 3 jenis antigen yang dipakai sebagai target :

- 1) HRP-2 (*Histidine Rich Protein-2*), adalah antigen yang di sekresi ke sirkulasi darah penderita oleh stadium trofozoit dan gametosit muda *P.falciparum*
- 2) pLDH (pan Lactate Dehydrogenase), enzim yang dihasilkan stadium seksual dan aseksual parasit malaria dari keempat spesies plasmodium yang menginfeksi manusia. Isomer enzim ini dapat membedakan spesies *P.falciparum* dan *P.vivax*.
- 3) *Pan aldose*, adalah enzim yang dihasilkan ke empat spesies Plasmodium yang menginfeksi manusia.

#### 1) Prosuder Kerja Rapid Diagnostic Test

- a) Cara kerja dilakukan dengan petunjuk kit Rapid Diagnostic Test.
- b) Ambil 2-5 µl darah ujung jari dengan tabung mikro kapiler dan teteskan pada kotak sampel yang terdapat pada dipstik. Tidak dianjurkan meneteskan darah secara langsung ke kotak sampel. Pada beberapa jenis kit Rapid Diagnostic Test dapat juga digunakan darah dengan antikoagulan/plasma. )
- c) Teteskan larutan buffer pada tempat yang sudah ditentukan sesuai dengan petunjuk kit Rapid Diagnostic Test. Buffer berisi komponen hemolisis dan antibodi spesifik yang sudah dilabel dengan Gold Koloid.

- d) Jika darah berisi Antigen Malaria, maka kompleks antigen antibodi akan terbentuk dan terlihat sebagai garis sesuai dengan jenis antibodi yang ada pada strip tersebut. Sedangkan garis kontrol akan terlihat, walaupun darah tersebut tidak mengandung antigen Malaria. Hal ini menunjukkan bahwa kit/strip tersebut masih memenuhi syarat (berfungsi dengan baik).
- e) Waktu yang diperlukan untuk membaca hasil Rapid Diagnostic Test berkisar antara 5-15 menit.
- 2) Pemeriksaan Rapid Diagnostic Test
- Bila terdapat 1 garis berwarna pada jendela test Pf (*Plasmodium falciparum*) atau Pv (*Plasmodium vivax*) dan 1 garis pada jendela kontrol (C) menunjukkan hasil positif terinfeksi plasmodium.
  - Bila terdapat 1 garis berwarna pada jendela test Pf (*Plasmodium falciparum*), 1 garis pada jendela Pv (*Plasmodium vivax*) dan 1 garis pada jendela kontrol (C) menunjukkan hasil positif dan infeksi ganda plasmodium
  - Bila terdapat 1 garis berwarna pada jendela kontrol (C) menunjukkan hasil negatif terinfeksi plasmodium.
  - d) Bila tidak terdapat garis berwarna pada jendela kontrol (C) menunjukkan kesalahan pada RDT (test harus diulang/invalid).



Sumber : Sastry, 2014

Gambar 2.8 (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).

### 3) Interpretasi Hasil

- a) Positif : terdapat *Plasmodium sp* yang membuat terbentuknya garis merah pada daerah kontrol dan daerah test.
  - b) Negatif : tidak terdapat *Plasmodium sp* yang membuat terbentuknya garis merah pada daerah kontrol
- ### 4) Kelebihan Rapid Diagnostic Test
- a) Lebih sederhana dan mudah diinterpretasikan, tidak memerlukan pelatihan khusus seperti pada pemeriksaan mikroskopis.
  - b) Variasi interpretasinya kecil antara pembaca yang satu dan yang lain.
  - c) Rapid Test dapat mendeteksi *P.falciparum* pada waktu parasit bersekuestrasi pada kapiler darah. Hal yang sama dapat ditemukan juga pada placenta ibu hamil dengan infeksi *P.falciparum* (Kemenkes, 2017).

## B. Kerangka Konsep

