

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan teori

1. Pengertian Malaria

Penyakit malaria merupakan suatu jenis penyakit yang disebabkan oleh infeksi parasit. Parasit tersebut ditularkan melalui gigitan nyamuk yaitu nyamuk Anopheles. Manusia dapat terkena malaria setelah digigit nyamuk yang terdapat parasit malaria di dalam tubuh nyamuk. Parasit tersebut masuk ke dalam tubuh manusia yang akan menetap di organ hati sebelum siap menyerang sel darah merah. Penyakit ini banyak dijumpai di daerah tropis. Malaria diinfeksi oleh parasit bersel satu dari kelas Sporozoa, suku Haemosporida dan Plasmodium. Infeksi pada manusia dapat disebabkan oleh satu atau lebih dari empat jenis Plasmodium yaitu *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax*, dan *Plasmodium ovale* (Kemenkes, 2022).

Malaria mempengaruhi hampir semua komponen darah, dan trombositopenia merupakan salah satu kelainan hematologis yang ditemui, dan banyak mendapat perhatian di literatur ilmiah. Infeksi Plasmodium dapat menyebabkan abnormalitas pada struktur dan fungsi trombosit. Beberapa mekanisme yang dipostulasikan sebagai penyebab trombositopenia diantaranya lisis dimediasi imun, sekuestrasi pada limpa dan gangguan pada sumsum tulang. Malaria dapat menyebabkan kelainan hemostatik yang dapat berupa asimtomatik trombositopenia. Trombosit dan produk aktivasinya terlibat dalam sekuestrasi dari eritrosit terinfeksi pada endotel kapiler dan venula, yang merupakan proses patologis malaria berat (Yunita dkk, 2019).

2. Epidemiologi

Indonesia memegang peringkat negara kedua tertinggi (setelah India) di Asia Tenggara untuk jumlah kasus malaria tertinggi, berdasarkan laporan *World Health Organization* (WHO) dalam *World Malaria Report 2020*. Meski sempat mengalami penurunan pada rentang 2010-2014, namun tren kasus malaria di Indonesia cenderung stagnan dari tahun 2014-2019. Tren kasus

positif malaria dan jumlah penderita malaria (*Annual Parasite Incidence/API*) menunjukkan konsentrasi kabupaten atau kota endemis tinggi malaria di wilayah Indonesia Timur. Berdasarkan data dari Kementerian Kesehatan, sekitar 86% kasus malaria terjadi di Provinsi Papua dengan jumlah 216.380 kasus di tahun 2019. Lalu, disusul dengan Provinsi Nusa Tenggara Timur sebanyak 12.909 kasus dan Provinsi Papua Barat sebanyak 7.079 kasus. Meski demikian, masih terdapat wilayah endemis tinggi di Indonesia bagian tengah, tepatnya di Kabupaten Penajaman Paser Utara, Provinsi Kalimantan Timur (Kemenkes, 2022).

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* dan *Plasmodium malariae* (Arsin, 2011).

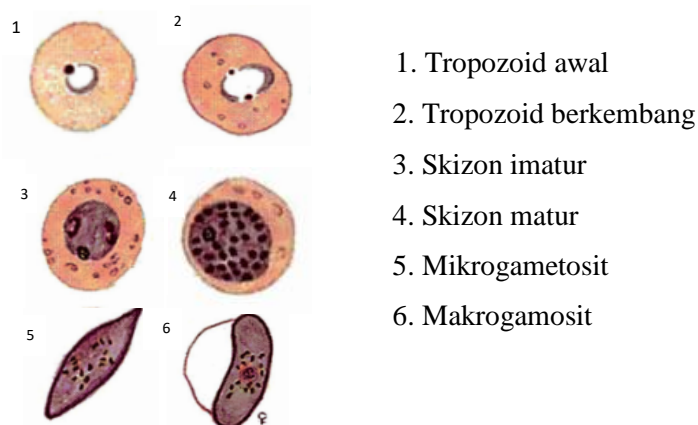
4. Morfologi *Plasmodium*

Hingga saat ini terdapat 5 spesies *Plasmodium*, empat diantaranya menginfeksi manusia yang menyebar dari satu orang ke orang lain melalui nyamuk *Anopheles* betina, yaitu *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, dan *Plasmodium ovale*. Dalam beberapa tahun terakhir juga terdapat kasus malaria yang disebabkan oleh *Plasmodium knowlesi* yang menginfeksi kalangan monyet di kawasan hutan tertentu Asia Tenggara (Adhinata dkk, 2016).

a. *Plasmodium falciparum*

bentuk cincin sitoplasma halus dengan 1-2 bintik kromatin kecil, kadang-kadang ditemukan bentuk *applique (accole)*, sel darah merah berbentuk normal, lebih sering terjadi dibandingkan parasit malaria lainnya pada infeksi lebih dari satu parasit (*multiple infection*) di dalam sel darah

merah, celah (*Maurer's clefts*) dapat ditemukan pada beberapa jenis pewarnaan. Sedangkan untuk bentuk skizon jarang ditemukan pada darah tepi. Pada eritrosit skizon dewasa terdapat 8- 24 merozoit kecil yang berkelompok membentuk satu massa dan memiliki pigmen melanin. Untuk gametositnya Bentuknya sangat khas, seperti bulan sabit atau sosis atau pisang. Kromatinnya terkumpul dalam bentuk satu massa makrogametosit (*macrogametocyte*) atau tampak difus pada mikrogametosit Selain itu dijumpai massa pigmen (Nursi, Triwahyuni 2022).

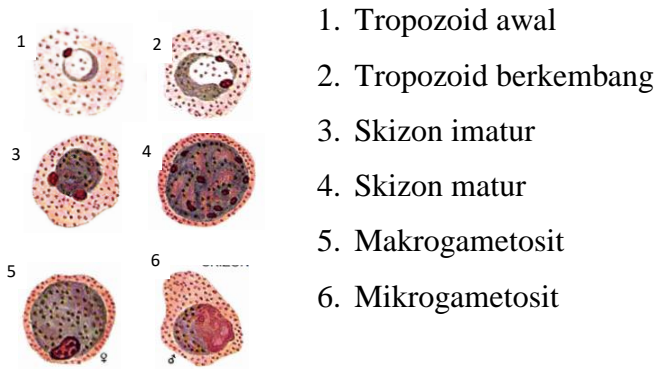


Sumber : (Kemenkes, 2017).

Gambar 2.1 Morfologi *Plasmodium falciparum*

b. *Plasmodium vivax*

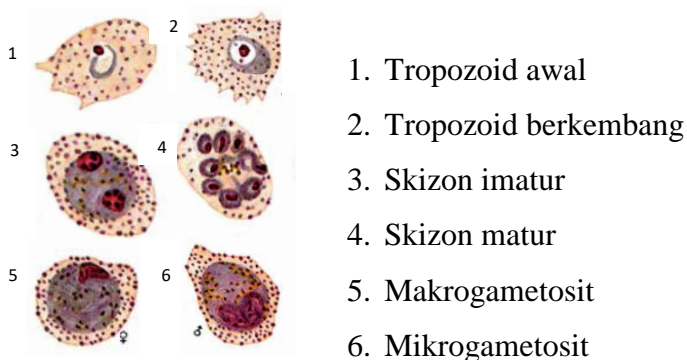
untuk stadium cincin sitoplasma besar, terkadang seperti amuba, sel darah merah yang terinfeksi parasit ini berukuran normal atau dapat membesar hingga 1,25 kali ukuran normalnya, terkadang tampak adanya bintik Schuffner satu sel darah merah sering terinfeksi lebih dari satu parasit. Untuk trofozoit Sitoplasma besar seperti amuba, kromatin besar, ditemukan pigmen yang berwarna coklat kekuningan, sel darah merah yang terinfeksi parasit berukuran besar 1,5 hingga 2 kali ukuran normalnya dan dapat berubah bentuk, pada trofozoit bintik Schufner terlihat dan tampak jelas. Bentuk skizon berukuran besar terisi penuh dengan sel darah merah, skizon dewasa memiliki 12-24 merozoit, yang berwarna coklat kekuningan dan memiliki kelompok pigmen. Sedangkan untuk gametosit berbentuk bulat atau lonjong, tampak kompak dan mengisi hampir semua bagian sel darah merah. Terdapat kromatin padat yang terletak di pinggiran (eksentrik) (Nursi Triwahyuni, 2022).



Sumber : (Kemenkes, 2017).
Gambar 2.2 Morfologi *Plasmodium vivax*

c. *Plasmodium ovale*

Terdiri dari beberapa stadium. Untuk sel darah merah yang terinfeksi berukuran normal atau besar, mempunyai bentuk bulat atau oval, dan terkadang dengan fimbriae bintik-bintik Schuffner kadang ditemukan. Bentuk trofozoit, tampak kompak, kromatin besar dan pigmen coklat tua. Sel darah merah yang terinfeksi parasit ini berukuran normal atau sedikit lebih besar (1,25 kali lebih besar) dan berbentuk bulat atau lonjong, di antaranya menunjukkan adanya fimbriae, bintik-bintik Schuffner juga dapat terlihat. Untuk bentuk skizon, skizon matur memiliki 6-14 merozoit dengan inti yang dikelilingi oleh kumpulan pigmen coklat tua, sel darah merah berukuran normal atau sedikit lebih besar dan berbentuk bulat atau oval. Sedangkan untuk bentuk gametosit bulat atau lonjong, padat dan terisi hampir seluruh bagian sel darah merah, ada kromatin padat yang terletak di pinggiran gametosit besar (eksentrik) (Nursi Triwahyuni, 2022).



Sumber : (Kemenkes, 2017).
Gambar 2.3 Morfologi *Plasmodium ovale*

d. Plasmodium malariae

bentuk cincin sitoplasma terlihat jelas, kromatin besar, sel darah merah yang terinfeksi. Parasit ini berukuran normal atau lebih kecil, sekitar 0,75 kali ukuran normal. Bentuk trophozoitnya sitoplasma berbentuk padat, mempunyai kromatin berukuran bulat besar, dengan sitoplasma padat tidak mempunyai vakuola, pada trophozoit yang matang, sitoplasma memanjang melintasi sel darah merah berbentuk seperti pita (*bandforms*) atau berbentuk lonjong dengan vakuola membentuk seperti keranjang (*basketform*), juga dapat ditemukan pigmen kasar yang berwarna coklat tua (Nursi Triwahyuni, 2022).

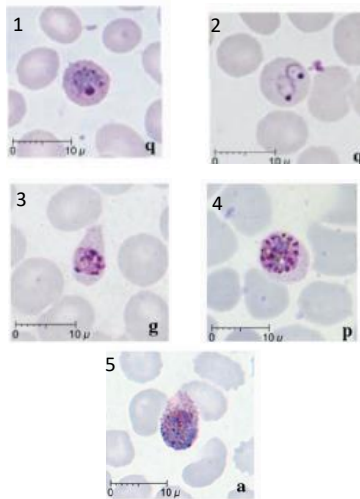


Sumber : (Kemenkes, 2017).

Gambar 2.4 Morfologi Plasmodium malariae

e. Plasmodium knowlesi

plasmodium yang umum menginfeksi kera ekor panjang, *Macaca fascicularis* (*long tail*) dan kera ekor babi, *Macaca nemestrina* (*pig tail*) di wilayah Asia Tenggara. *Plasmodium knowlesi* biasanya menyebabkan infeksi ringan pada *Macaca fascicularis* dan infeksi berat pada *rhesus monkey* (*Macaca mulatta*). Sejak tahun 2004, *Balbir Singh* dan kawan-kawan mulai meneliti infeksi alamiah. *Plasmodium knowlesi* yang meningkat kejadiannya di Divisi Kapit, Sarawak, Malaysia. Sejak saat itu banyak laporan kasus infeksi *Plasmodium* ini di negara lain di wilayah Asia Tenggara. Di Indonesia, ada beberapa laporan kasus infeksi malaria *Plasmodium knowlesi* terutama di Pulau Kalimantan. Sampai saat ini baru ada 4 kasus infeksi malaria *knowlesi* berat dan fatal yang terjadi pada manusia di dunia (Asmara, 2019).



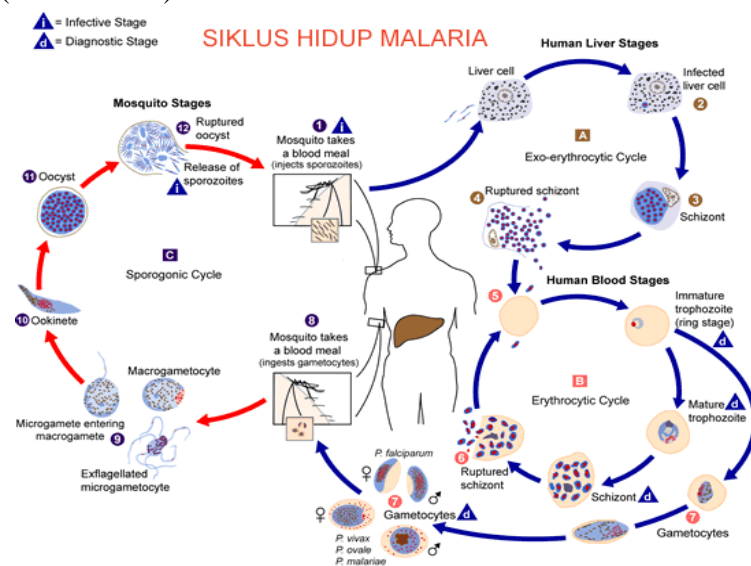
1. Trofozoid muda
2. Trofozoid matang
3. Skizon imatur
4. Skizon matur
5. Gametosit

Sumber : (Kemenkes, 2017).

Gambar 2.5 Morfologi *Plasmodium knowlesi*

5. Siklus Hidup

Daur hidup kelima spesies malaria pada manusia umumnya sama. Proses ini terdiri dari sebagai berikut fase seksual eksogen (sporogoni) dalam badan nyamuk *Anopheles* dan fase aseksual (skizogoni) dalam badan hospes vertebrata (Roach 2012).



Sumber: (Kerjaan biologi).

Gambar 2.6 Morfologi Siklus hidup malaria

a. Fase aseksual (sporogoni)

Betina yang siap untuk diisap oleh nyamuk malaria betina dan melanjutkan siklus hidupnya di tubuh nyamuk (stadium sporogoni). Didalam lambung nyamuk, terjadi perkawinan antara sel gamet jantan (mikrogamet) dan sel gamet betina (makrogamet) yang disebut zigot. Zigot berubah menjadi

ookinet, kemudian masuk ke dinding lambung nyamuk berubah menjadi ookista. Setelah ookista matang kemudian pecah, keluar sporozoit yang berpindah ke kelenjar liur nyamuk dan siap untuk ditularkan ke manusia (Roach, 2012).

b. Fase seksual (skizogoni)

Ketika nyamuk anoples betina yang terinfeksi virus malaria menusuk kulit manusia, akan keluar sporozoit dari kelenjar ludah nyamuk masuk ke dalam darah dan jaringan hati. Dalam siklus hidupnya parasit malaria membentuk stadium sizon jaringan dalam sel hati (stadium ekso-eritrositer). Setelah sel hati pecah, akan keluar merozoit/kriptozoit yang masuk ke eritrosit membentuk stadium sizon dalam eritrosit (stadium eritrositer). Disitu mulai bentuk tropozoit muda sampai skizon tua/matang sehingga eritrosit pecah dan keluar merozoit. Sebagian besar Merozoit masuk kembali ke eritrosit dan sebagian kecil membentuk gametosit jantan (Roach, 2012).

6. Diagnosis

a). Pemeriksaan mikroskopis

Pemeriksaan mikroskop hapusan darah masih menjadi baku emas untuk diagnosis malaria. Kepadatan parasit malaria preparat untuk pemeriksaan malaria sebaiknya dibuat saat pasien demam untuk meningkatkan kemungkinan ditemukannya parasit. Sampel darah harus diambil sebelum obat anti malaria diberikan agar parasit bisa ditemukan jika pasien memang mengidap malaria. Ada 2 bentuk sediaan untuk pemeriksaan mikroskopik, yakni hapusan darah tebal dan hapusan darah tipis (Kementerian Kesehatan, 2017).

b). Pembuatan Sediaan Darah

Bersihkan ujung jari dengan kapas alkohol Setelah kering, jari ditekan agar darah banyak terkumpul di ujung jari. Tusuk ujung jari secara cepat dengan menggunakan lancet. Tetes darah pertama yang keluar dibersihkan dengan kapas, Tekan kembali ujung jari, ambil object glass bersih, Teteskan 1 tetes kecil darah (+ 2 μ l) di bagian tengah object glass untuk SD tipis. Selanjutnya 2-3 tetes kecil darah (+ 6 μ l) di bagian ujung untuk SD tebal.

Untuk membuat SD tipis, teteskan 1 tetes darah kecil (2 μ l)dengan sudut 450° geser object glass tersebut dengan cepat ke arah yang berlawanan dengan tetes darah tebal, sehingga didapatkan sediaan hapus (seperti bentuk lidah). Untuk SD

tebal, teteskan 2-3 (+ 6 μ l) tetes darah dibuat homogen dengan cara memutar ujung object glass searah jarum jam, sehingga terbentuk bulatan dengan diameter 1 cm (Kementerian Kesehatan, 2017).

c). Pewarnaan Sediaan Darah

- 1) SD tipis yang sudah kering difiksasi dengan methanol. Jangan sampai terkena SD tebal.
- 2) SD diletakkan pada rak pewarna dengan posisi darah berada di atas.
- 3) lalu disiapkan 3% larutan Giemsa dengan mencampur 3 bagian giemsa stock dan 97 bagian larutan buffer.
- 4) Larutan Giemsa 3% dituang dari tepi hingga menutupi seluruh permukaan object glass. Biarkan selama 45-60 menit.
- 5) Air dialirkan secara perlahan-lahan dari tepi object glass sampai larutan Giemsa yang terbuang menjadi jernih. Angkat dan keringkan SD. Setelah kering, SD siap diperiksa (Kementerian Kesehatan 2017).

d). Pemeriksaan sediaan darah

- 1) Sediaan diletakkan ke meja sediaan mikroskop
- 2) Cahaya diatur dengan menaikkan kondensor dan membuka diafragma.
- 3) Sediaan darah diamati melalui okuler dengan menggunakan lensa objektif 10 x. Lalu putar makrometer untuk memfokuskan lapangan pandang..
- 4) Bila lapangan pandang sudah ditemukan/fokus, teteskan minyak imersi pada lapangan pandang tersebut dan lensa objektif diputar pada ukuran 100x.
- 5) Amati lapangan pandang, bila belum ketemu lapangan pandang, mikrometer terus diputar sampai lapangan pandang jelas (Kementerian Kesehatan 2017).

e). Interpretasi Hasil

- 1) Positif : terdapat *Plasmodium sp* pada sediaan darah berdasarkan morfologi atau ciri-ciri.
- 2) Negatif : tidak terdapat *Plasmodium sp* pada sediaan darah.

f). menghitung jumlah parasit

Pemeriksaan sediaan darah (SD) tebal dan tipis di rumah sakit/Puskesmas/lapangan untuk menentukan:

- (1) Ada tidaknya parasit malaria (positif atau negatif).
- (2) Spesies dan stadium *Plasmodium*.

(3) Kepadatan parasit.

Terdapat dua metode dalam menghitung jumlah parasit yaitu :

1) Kualitatif

(a) Sediaan darah tebal

$$\text{Kepadatan parasit} = \frac{\text{Jumlah parasit}}{\text{Jumlah leukosit}} \times 8000$$

Dihitung minimal 200 leukosit dengan jumlah parasit 100 parasit, jika jumlah parasit kurang dari 100 maka perhitungan dilanjutkan sampai dengan 500 leukosit.

(b) Sediaan darah tipis

$$\text{Kepadatan parasit} = \frac{\text{Jumlah parasit}}{\text{Jumlah eritrosit}} \times 5.000.000$$

Dihitung dalam 1000 atau 2000 lapangan pandang berparasit atau tidak berparasit

2) Semi Kuantitatif

(-) = negatif (tidak ditemukan parasit dalam 100 LPB)

(+) = positif 1 (ditemukan 1 –10 parasit dalam 100 LPB)

(++) = positif 2 (ditemukan 11 –100 parasit dalam 100 LPB)

(+++)= positif 3 (ditemukan 1 –10 parasit dalam 1 LPB)

(++++)= positif 4 (ditemukan >10 parasit dalam 1 LPB)

LPB : Lapangan Pandang Besar

Adanya korelasi antara kepadatan parasit dengan mortalitas yaitu:

- Kepadatan parasit < 100.000 /ul, maka mortalitas < 1 %
- Kepadatan parasit > 100.000/ul, maka mortalitas > 1 %
- Kepadatan parasit > 500.000/ul, maka mortalitas > 50 %

(Kemenkes, 2017).

a. Pemeriksaan RDT (*Rapid Diagnostic Test*)

Tes deteksi antigen imunokromatografi aliran lateral, yang mengandalkan penangkapan antibodi berlabel pewarna untuk menghasilkan pita yang terlihat pada strip nitro-selulosa, sering kali dibungkus dalam wadah plastik, yang disebut kaset. Pada RDT malaria, antibodi berlabel pewarna mula-mula berikatan dengan antigen parasit, dan kompleks yang dihasilkan ditangkap pada strip oleh pita antibodi yang terikat, membentuk garis yang terlihat (garis uji T) di jendela hasil. Garis kontrol (garis C-kontrol) memberikan informasi mengenai integritas

konjugat antibodi-pewarna, namun tidak mengkonfirmasi kemampuan mendeteksi antigen parasit. 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. 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, yaitu :

- HRP-2 (*Histidine Rich Protein-2*), adalah antigen yang disekresi ke sirkulasi darah penderita oleh stadium trofozoit dan gametosit muda *P.falciparum*.
- pLDH (*pan Lactate Dehydrogenase*) Stadium seksual dan aseksual parasit malaria dari keempat spesies *plasmodium* yang menginfeksi manusia menghasilkan enzim pLDH. Isomer enzim ini dapat membedakan spesies *P.falciparum* dan *P.vivax*.
- *Pan Aldolase* Adalah enzim yang dihasilkan ke empat spesies *Plasmodium* yang menginfeksi manusia (Kementerian Kesehatan, 2017).

a). Cara kerja *Rapid Diagnostic Test*

- 1) Cara kerja dilakukan sesuai dengan petunjuk kit RDT.
- 2) 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 RDT dapat juga digunakan darah dengan antikoagulan/plasma.
- 3) Teteskan larutan buffer pada tempat yang sudah ditentukan sesuai dengan petunjuk kit RDT. Buffer berisi komponen hemolisis dan antibodi spesifik yang sudah dilabel dengan Gold koloid.
- 4) Waktu yang diperlukan untuk membaca hasil RDT berkisar antara 15-30 menit (Kemenkes, 2017).

b). Interpretasi hasil sesuai petunjuk pada kit

- 1) Bila terdapat 2 garis berwarna pada jendela test (T) dan 1 garis pada jendela kontrol (C) menunjukkan infeksi *P.falciparum* atau infeksi campur. (HRP-2, pan LDH, Aldolase)
- 2) Bila terdapat 1 garis berwarna pada jendela T (HRP-2) dan 1 garis pada jendela C, menunjukkan adanya infeksi *falciparum*.

- 3) Bila terdapat 1 garis berwarna pada jendela T (pan-LDH/Aldolase) dan 1 garis pada jendela C, menunjukkan adanya infeksi non falciparum.
- 4) Bila terdapat 1 garis berwarna pada jendela C menunjukkan negatif.
- 5) Bila tidak terdapat garis berwarna pada jendela C menunjukkan kesalahan pada RDT (Test harus diulang/invalid) (Kemenkes, 2017).

c) Sensitivitas dan spesifisitas

- 1) Sensitivitas 90 % dalam mendeteksi infeksi *Plasmodium falciparum* jika jumlah parasit $> 100/\mu\ell$ darah. Jika jumlah parasit $< 100/\mu\ell$ darah, maka sensitivitasnya menurun.
- 2) Sensitivitas Rapid Test terhadap non falciparum (pLDH atau p-Aldolase) dilaporkan lebih rendah dibandingkan dengan *P.falciparum* (HRP-2).
- 3) RDT dapat mendeteksi antigen yang diproduksi oleh gametosit (seperti pLDH) sehingga dapat memberikan hasil positif pada penderita yang hanya mengandung gametosit.
- 4) Gametosit tidak bersifat patogen, dapat berada dalam darah walaupun penderita telah mendapat pengobatan, hal ini dapat menyebabkan hasil positif palsu (Kemenkes, 2017).

d) Kelebihan RDT dibanding Pemeriksaan Mikroskopik

- 1) Lebih sederhana dan mudah diinterpretasikan, tidak memerlukan listrik, tidak memerlukan pelatihan khusus seperti pada pemeriksaan Mikroskopik.
- 2) Variasi dari interpretasinya adalah kecil antara pembaca yang satu dengan yang lainnya.
- 3) dapat disimpan pada temperatur kamar (suhu dibawah 300°C), RDT dianjurkan disimpan dalam lemari es pada suhu 400°C (usahakan tidak terkena cahaya matahari langsung).

e) Kekurangan RDT dibanding Pemeriksaan Mikroskopis

- 1) Rapid Test yang menggunakan HRP-2 hanya dapat digunakan untuk mendeteksi *P.falciparum*.
- 2) Rapid Test dengan HRP-2 dapat memberikan hasil positif sampai 2 minggu setelah pengobatan, walaupun secara mikroskopik tidak ditemukan parasit. Hal ini dapat membuat rancu kita dalam menilai hasil pengobatan.
- 3) Harga RDT lebih mahal dari pada pemeriksaan mikroskopik.

- 4) Rapid Test bukan pemeriksaan yang bersifat kuantitatif sehingga tidak dapat digunakan untuk menilai jumlah parasit (Kemenkes, 2017).

B. Kerangka konsep

