

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Malaria

Malaria adalah penyakit infeksi yang menginfeksi sel darah merah yang disebabkan oleh parasit *Plasmodium sp* yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina yang didalamnya mengandung *Plasmodium*. Malaria hampir dapat ditemukan di seluruh dunia terutama dengan iklim tropis dan sub tropis. (WHO, 2015). Istilah malaria diambil dari bahasa italia yaitu : *mal* = busuk/buruk dan *aira* = udara. Istilah tersebut muncul pada saat terjadi wabah di sekitar kota Roma yang banyak terjadi di sekitar rawa – rawa yang mengeluarkan bau busuk. Laveran sekitar pada abad ke – 19 menemukan stadium gametosit berbentuk pisang dalam darah penderita malaria dan kemudian diketahui bahwa malaria ditularkan oleh nyamuk yang hidup disekitar rawa – rawa (Ompusunggu, 2019).

Penyakit malaria sudah diketahui sejak zaman Yunani. Gejala klinis penyakit malaria khas dan mudah dikenal, karena demam yang naik turun dan teratur disertai menggigil. Pada waktu itu sudah dikenal febris tersiana dan febris kuartana. Selain itu juga ditemukan kelainan limpa, yaitu splenomegali : limpa membesar dan keras (Sutanto, 2010). Kejadian malaria berhubungan dengan faktor lingkungan, perilaku, pelayanan kesehatan dan genetik yang merupakan determinan erat dengan resiko penduduk terserang malaria. Sumber penyakit malaria berasal dari kondisi lingkungan yang cocok bagi kehidupan nyamuk *Anopheles* seperti daerah rawa – rawa, daerah dekat pantai sehingga populasi nyamuk meningkat maka resiko terserang malaria semakin besar (Sutarto & Cania, 2017).

Malaria disebabkan oleh parasit kelas *Sporozoa*, sub kelas *Haemosporidia* dari genus *Plasmodium*. Malaria pada manusia dapat disebabkan oleh 4 spesies yaitu *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* (Ompusunggu, 2019). Selain itu *Plasmodium knowlesi* merupakan malaria jenis baru dan termasuk parasit zoonosis yang menginfeksi kera yang dilaporkan berasal dari kawasan hutan

di wilayah Asia Tenggara dan khususnya di pulau Kalimantan (WHO, 2015; Lucius; et all, 2017). Setiap spesies menyebabkan jenis malaria yang berbeda – beda, yaitu *Plasmodium falciparum* penyebab malaria tropika, *Plasmodium vivax* penyebab malaria tertiana, *Plasmodium malariae* penyebab malaria kuartana, *Plasmodium ovale* penyebab malaria tertiana, dan *Plasmodium knowlesi* penyebab malaria tertiana khas, terutama pada kera, namun semakin banyak ditemukan menginfeksi manusia di wilayah Asia Selatan (Mehlhorn, 2016 : 95)

a. Klasifikasi

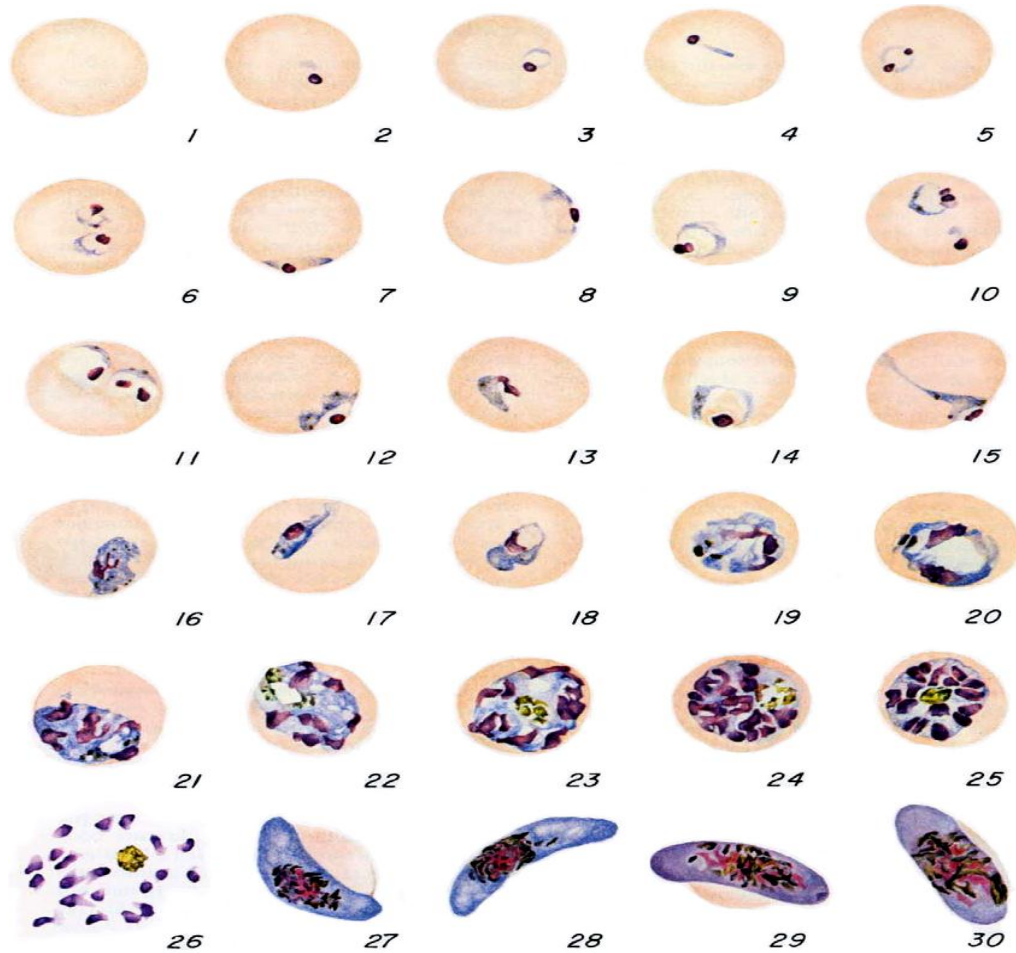
Phylum	: Apicomplexa
Kelas	: Sporozoa
Sub-kelas	: Haemosporidia
Ordo	: Eucoccidides
Family	: Plasmodiidae
Genus	: Plasmodium
Spesies	: <i>Plasmodium falciparum</i> <i>Plasmodium vivax</i> <i>Plasmodium malariae</i> <i>Plasmodium ovale</i> <i>Plasmodium knowlesi</i> (Ompusunggu, 2019).

b. Morfologi

1) *Plasmodium falciparum*

Pada stadium trophozoit berbentuk cincin di dalam eritrosit dengan diameter 1/6 eritrosit, kadang – kadang dapat terlihat butir kromatin berjumlah dua. Beberapa bentuk cincin dapat ditemukan dalam satu eritrosit, dan eritrosit yang terinfeksi berukuran normal. Pada stadium skizon parasit mengisi 2/3 eritrosit dengan membentuk 8-24 merozoit. Kemudian stadium gametosit, pada stadium gametosit terdapat makrogametosit dan mikrogametosit. Makrogametosit berbentuk seperti pisang, lebih langsing daripada mikrogametosit, dan inti padat berwarna merah berada di tengah dan sitoplasma berwarna biru tua. Mikrogametosit berbentuk seperti

pisang/sosis, berukuran lebih besar dengan ujung lebih lonjong dari makrogametosit, dan inti menyebar berwarna merah dengan sitoplasma berwarna biru muda (Ompusunggu, 2019).

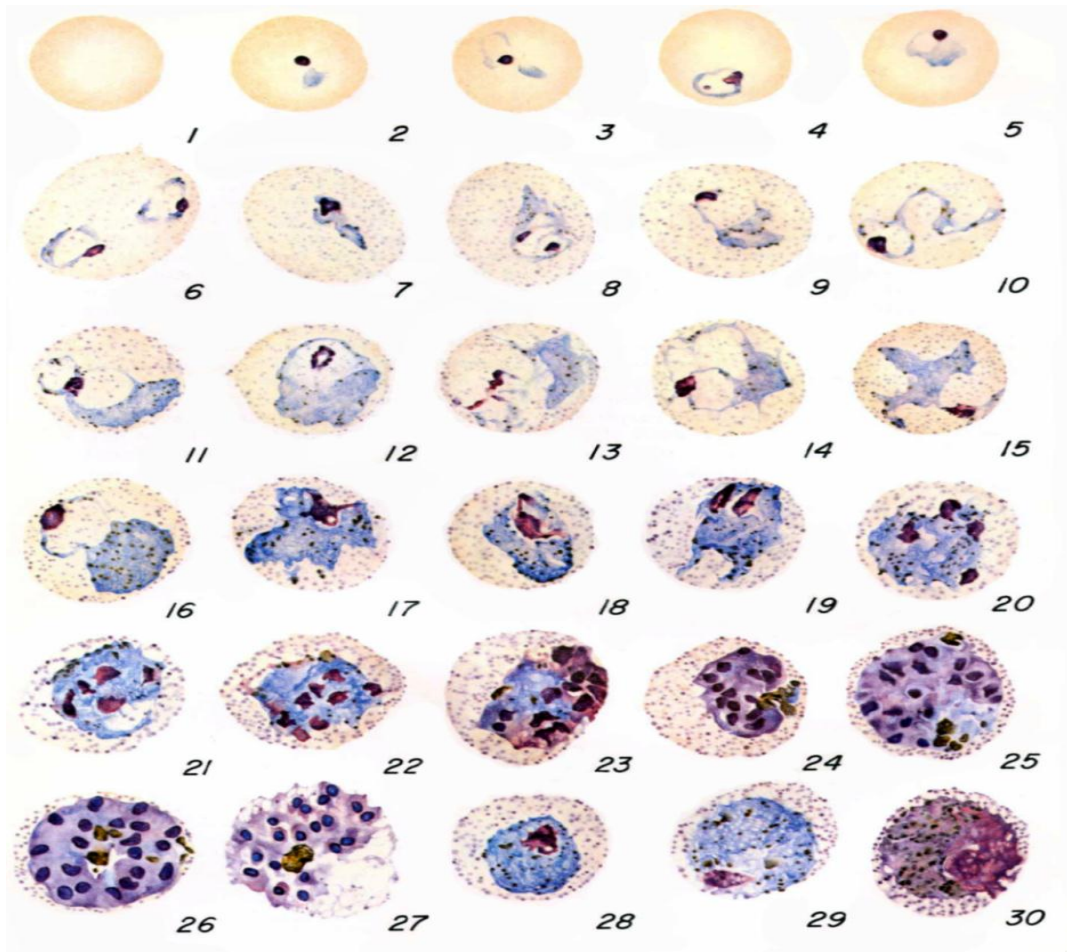


Sumber : Coatney, dalam buku *Parasitic Diseases Sixth Edition*

Gambar 2.1. *Plasmodium falciparum*

Keterangan gambar parasit di nomor :

- | | | | |
|---------|--------------------|---------|---------------------------|
| 1. | : Eritrosit normal | 27 – 28 | : Makrogametosit (betina) |
| 2 – 18 | : Trophozoit | 29 – 30 | : Mikrogametosit (jantan) |
| 19 – 26 | : Skizon | | |

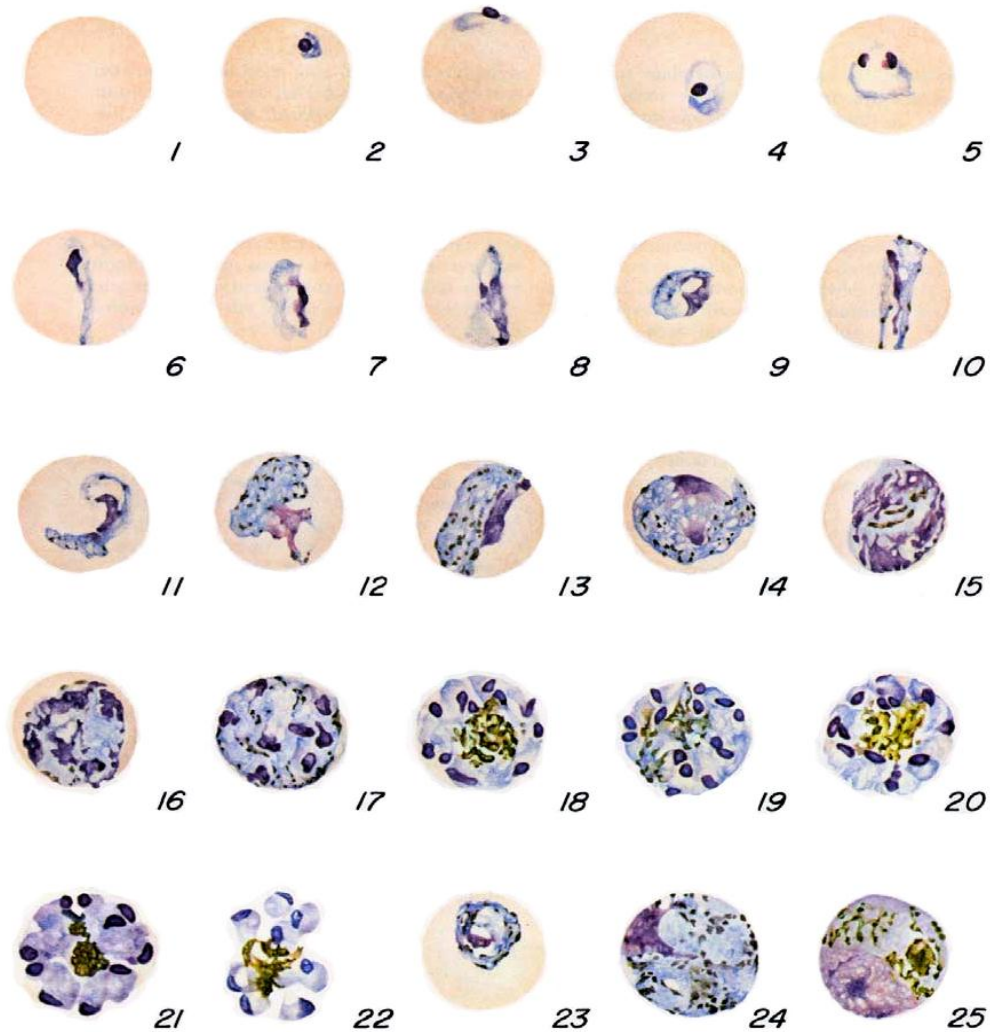
2) *Plasmodium vivax*

Sumber : Coatney dalam buku *Parasitic Disease Sixth Edition*

Gambar 2.2. *Plasmodium vivax*

Keterangan gambar parasit di nomor :

- 1 : Eritrosit normal
- 2 – 6 : Trofozoit muda (berbentuk cincin, tampak titik halus schuffner)
- 7 – 18 : Trofozoit berkembang (sitoplasma tampak berbentuk amuboid)
- 19 – 27 : Skizon (berisi 12 – 18 merozoit)
- 28 – 29 : Makrogametosit (betina, inti padat ditepi)
- 30 : Mikrogametosit (jantan, inti difus/ pucat di tengah)

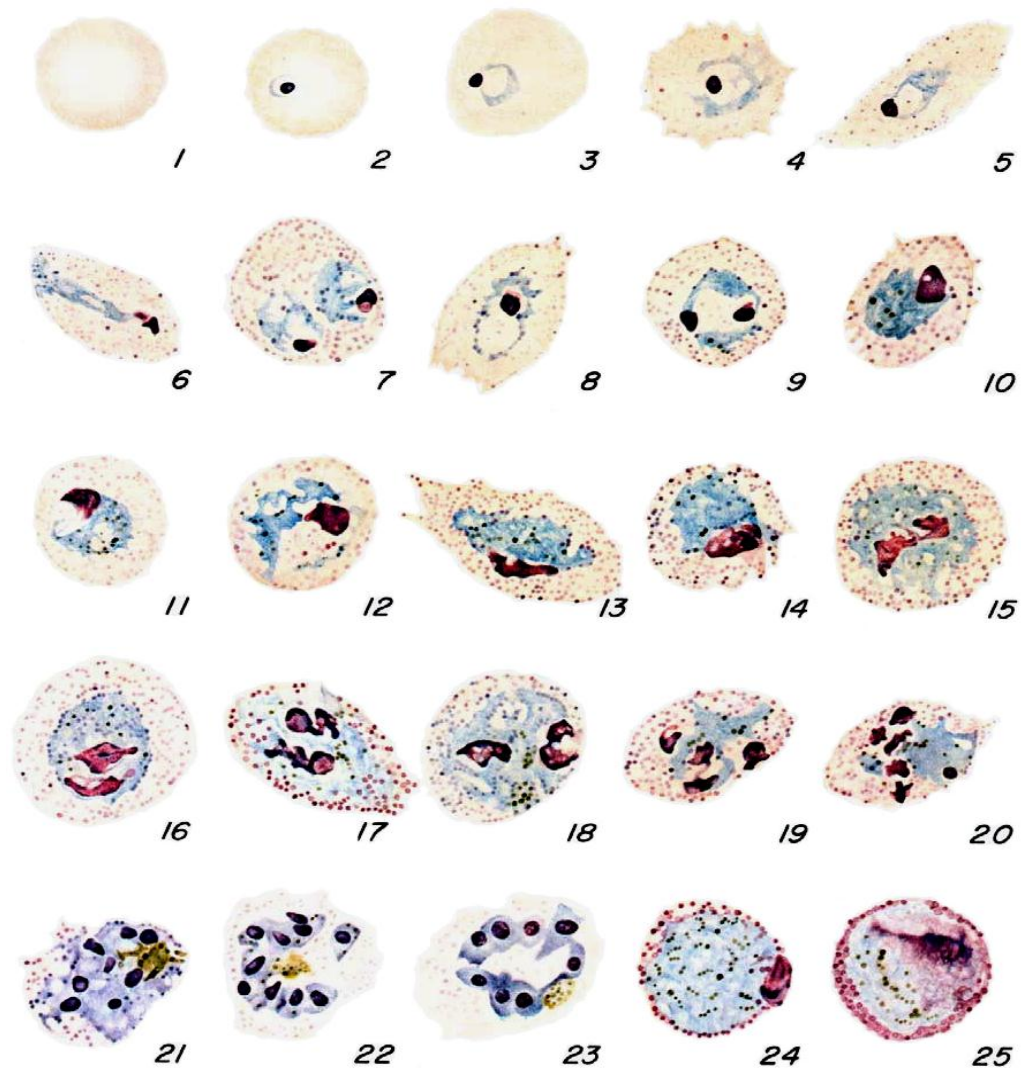
3) *Plasmodium malariae*

Sumber : Coatney dalam buku *Parasitic Disease Sixth Edition*

Gambar 2.3. *Plasmodium malariae*

Keterangan gambar parasit di nomor :

- 1 : Eritrosit normal
- 2 - 5 : Trofozoit muda (Ring)
- 6 – 13 : Trofozoid berkembang (Ada yang berbentuk seperti pita)
- 14 – 22 : Skizon (Rata – rata berisi 8 merozoit, berpigmen kuning)
- 23 : Perkembangan gametosit
- 24 : Makrogametosit (betina, inti di tepi padat)
- 25 : Mikrogametosit (jantan, inti di tengah difus/pucat)

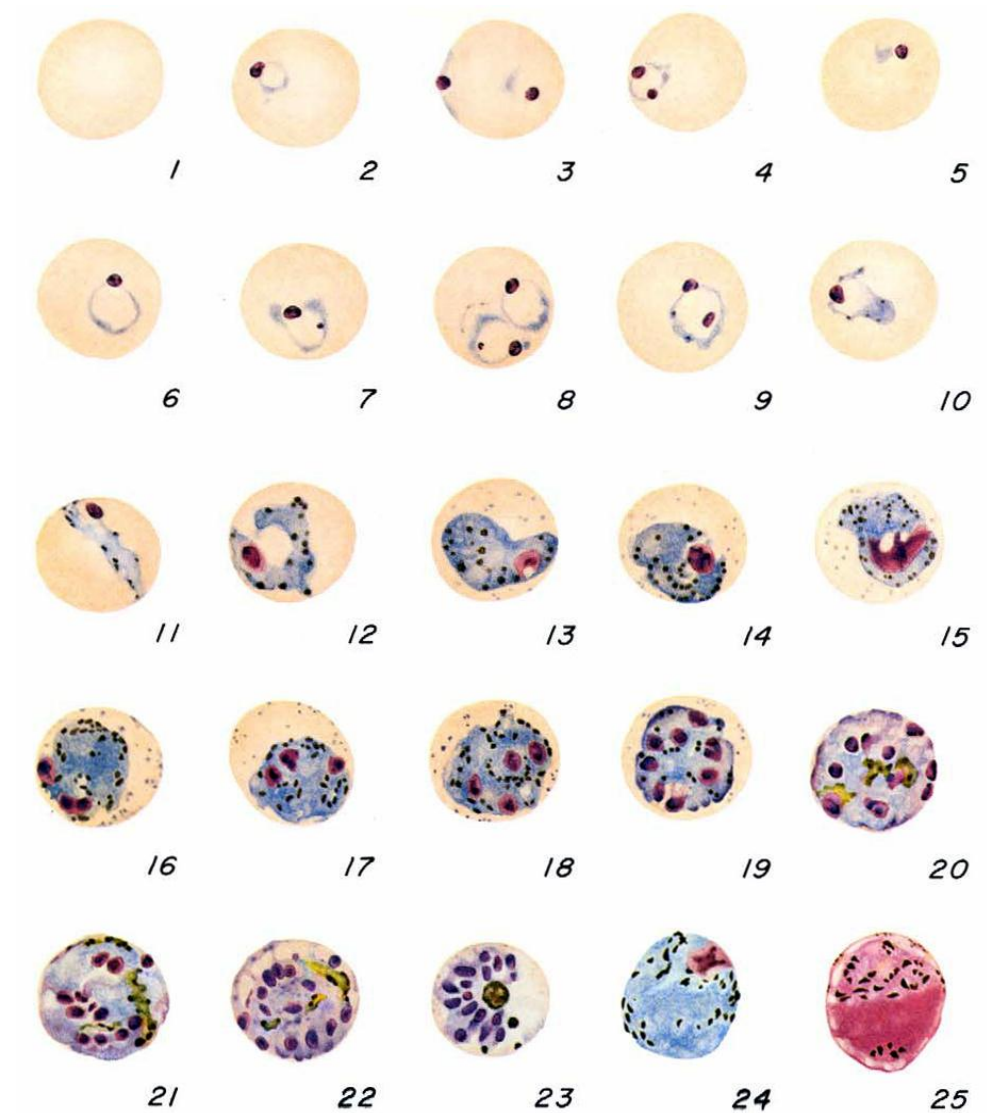
4) *Plasmodium ovale*

Sumber : Coatney dalam buku *Parasitic Disease Sixth Edition*

Gambar 2.4. *Plasmodium ovale*

Keterangan gambar parasit di nomor :

- 1 : Eritrosit normal
- 2 – 5 : Trofozoit muda (Ring, eritrosit membesar, berbentuk oval)
- 6 – 15 : Trofozoit berkembang (eritrosit membesar, berbentuk oval)
- 16 – 23 : Skizon (berisi 8 – 10 merozoit)
- 24 : Makrogametosit (betina, inti di tepi padat)
- 25 : Mikrogametosit (jantan, inti di tengah difus/pucat)

5) *Plasmodium knowlesi*

Sumber : Coatney dalam buku *Parasitic Disease Sixth Edition*

Gambar 2.5. *Plasmodium knowlesi*

Keterangan gambar parasit di nomor :

- 1 : Eritrosit normal
- 2 – 9 : Trophozoit muda
- 10 – 12 : Trophozoit berkembang
- 13 – 15 : Trophozoit matang
- 16 – 23 : Skizon
- 24 : Makrogametosit (betina)
- 25 : Mikrogametosit (jantan)

Pada infeksi *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium malariae*, hanya terjadi satu periode eksoeritrositik, yaitu sebelum siklus eritrositik, sesudah itu tidak dilanjutkan lagi. Pada infeksi *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale* siklus eksoeritrositik dapat berlangsung terus, sejalan dengan perjalanan penyakit apabila tidak diobati (Ompusunggu, 2019).

Apabila nyamuk *Anopheles* betina yang mengandung stadium sporozoit pada air liurnya disaat menggigit dan menghisap darah manusia, sporozoit akan masuk melalui probosisnya ke dalam darah lalu masuk ke dalam peredaran darah. Pada saat ini sebagian sporozoit akan dihancurkan oleh sel fagosit. Setelah setengah hingga 1 jam, sporozoit yang tidak difagosit akan masuk kedalam sel hati, lalu berkembang biak. Proses ini disebut sebagai skizogoni praeritrositik. Inti parasit akan membelah berulang – ulang hingga terbentuk skizon hati (skizon jaringan) berbentuk bulat atau lonjong dan menjadi besar hingga 45 mikron. Pembelahan inti disertai dengan pembelahan sitoplasma yang mengelilingi setiap inti hingga membentuk merozoit berinti satu berjumlah ribuan. Fase ini berlangsung dalam waktu yang berbeda – beda menurut spesies *Plasmodium* (Ompusunggu, 2019).

Pada akhir stadium praeritrosit, skizon akan pecah menghasikan merozoit. Kemudian tiap merozoit akan masuk ke peredaran darah. Pada sinusoid hati merozoit akan menyerang eritrosit dan sebagian akan difagositosis. Pada *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale* sebagian merozoit menjadi hipnozoit dan tidak aktif. Namun setelah beberapa bulan hingga lima tahun akan aktif kembali dan memulai skizogoni eksoeritrositik sekunder. Proses ini dianggap sebagai penyebab relaps jangka panjang atau rekurensi. Untuk *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, dan *Plasmodium knowlesi* tidak memiliki siklus eksoeritrositik sekunder dan relapsnya disebabkan oleh proliferasi stadium eritrositik yang disebut rekrudesensi (*short term relaps*). Rekrudesensi yang panjang kadang dijumpai pada *Plasmodium malariae* yang disebabkan oleh siklus eritrositik yang menetap dalam mikropiler jaringan (Ompusunggu, 2019).

Merozoit yang dilepas oleh skizon jaringan akan menyerang eritrosit dan terjadi siklus eritrositik yang dimulai dengan stadium tropozoit muda.

Pada stadium ini, parasit di dalam eritrosit membentuk vakuola dan sitoplasma berbentuk lingkaran sehingga pada stadium ini menyerupai bentuk cincin (ring). Dalam masa pertumbuhan selanjutnya bentuk cincin tersebut menjadi tidak teratur yang disebut tropozoit tua. Parasit ini mencerna hemoglobin di dalam eritrosit, dan sisa metabolismenya berada di sel parasit berupa pigmen malaria. Pigmen yang mengandung zat besi dapat dilihat di dalam parasit sebagai butir-butir berwarna kuning tengguli hingga tengguli hitam yang jelas terlihat pada stadium lanjut (Ompusunggu, 2019).

Selama masa pertumbuhan, parasit berkembang biak secara aseksual yang disebut skizogoni. Inti parasit membelah, diikuti oleh sitoplasma, lalu membentuk skizon. Skizon matang mengandung bentuk – bentuk bulat kecil yang terdiri dari inti dan sitoplasma yang disebut merozoit. Setelah proses skizogoni selesai, eritrosit pecah dan merozoit akan masuk ke aliran darah (sporulasi). Kemudian merozoit akan memasuki eritrosit baru dan siklus skizogoni berulang kembali. Proses skizogoni akan berlangsung berulang selama menginfeksi dan mengakibatkan parasitemia yang meningkat dengan cepat hingga prosesnya dihambat oleh respon imun hospes. Lamanya siklus skizogoni berbeda-beda menurut spesiesnya. Pada *Plasmodium falciparum* siklus skizogoni berlangsung kurang dari 48 jam, *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale* berlangsung selama 48 jam, *Plasmodium malariae* berlangsung selama 72 jam, dan *Plasmodium knowlesi* berlangsung selama 24 jam (Ompusunggu, 2019).

Setelah terjadi beberapa kali siklus eritrositik, dua atau tiga generasi merozoit yang keluar setelah skizon pecah (3-15 hari) akan tumbuh menjadi bentuk seksual menjadi yang disebut proses gametogoni (gametositogenesis) atau fase seksual dalam darah. Bentuk gametosit berbagai spesies *Plasmodium* berbeda-beda. Umumnya, dengan pewarnaan Giemsa sitoplasma makrogametosit berwarna biru dengan inti kecil padat dan berwarna merah. Mikrogametosit sitoplasma berwarna biru pucat atau merah muda dengan inti besar dan difus (Ompusunggu, 2019).

Apabila nyamuk *Anopheles* betina mengisap darah penderita malaria, semua stadium parasite malaria yang ada di dalam darah ikut terisap dan di

dalam lambung nyamuk eritrosit akan dicerna bersamaan dengan parasit – parasit stadium aseksual, sedangkan stadium seksual akan tumbuh. Mikrogametosit akan mengalami proses eksflagelasi, yaitu intinya membelah menjadi 4-8 lalu tumbuh menjadi bentuk flagela yang disebut mikrogamet dengan ukuran 20-25 mikron, lalu melepaskan diri dan bergerak menuju makrogamet. Makrogamet adalah hasil pematangan makrogametosit (Ompusunggu, 2019).

Di dalam lambung nyamuk, terjadi pembuahan makrogamet oleh mikrogamet dengan cara sporogoni dan menghasilkan zigot yang berbentuk bulat dan tidak bergerak. Dalam waktu 18-24 jam, bentuknya menjadi memanjang dengan ukuran 8-24 μ yang disebut ookinet. Ookinet ini akan menembus dinding lambung nyamuk dan membentuk ookista. Ookista akan tumbuh menjadi besar hingga mencapai 500 μ dengan inti yang membelah sangat banyak dan dikelilingi oleh protoplasma membentuk sporozoit yang panjangnya 10-15 μ . Lalu, ookista akan pecah dan sporozoit dengan jumlah ribuan keluar dan masuk ke rongga badan nyamuk, lalu mencapai kelenjar liur nyamuk. Pada saat ini nyamuk menjadi infeksi (Ompusunggu, 2019).

3. Cara Infeksi

Infeksi dapat terjadi dengan 2 cara, yaitu : Secara alami melalui vektor, bila sporozoit dimasukkan ke dalam badan manusia dengan tusukan nyamuk. Secara induksi (*induced*), bila stadium aseksual dalam eritrosit tidak sengaja masuk dalam badan manusia melalui darah, misalnya melalui transfusi, suntikan atau kongenital (bayi baru lahir mendapat infeksi dari ibu yang menderita malaria melalui darah plasenta) (Safar, 2010).

4. Patogenesis dan Gejala Klinik

Rentang waktu terjadinya infeksi parasit malaria (sporozoit masuk ke tubuh manusia) hingga ditemukannya parasit dalam darah disaat jumlah parasit telah melewati nilai ambang mikroskopik (*microscopic threshold*) disebut sebagai masa prepaten (*prepaten periode*), Masa inkubasi adalah rentang waktu sejak sporozoit masuk ke dalam tubuh manusia hingga timbulnya gejala klinis yang ditandai dengan demam (Ompusunggu, 2019).

Sebelum menunjukkan gejala klinis malaria yang khas, setiap spesies malaria mempunyai masa inkubasi yang berbeda – beda yaitu, masa inkubasi pada *Plasmodium falciparum* masa inkubasi berlangsung antara 8 – 12 hari, *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale* berlangsung selama 10 – 17 hari, dan pada *Plasmodium malariae* berlangsung selama 21 – 40 hari. Malaria menunjukkan gejala – gejala klinis yang khas yaitu demam, splenomegali, dan anemia (Soedarto, 2011).

Demam pada infeksi malaria terjadi sehubungan dengan pecahnya sejumlah skizon matang secara periodik dan merozoit masuk ke dalam aliran darah (*sporulasi*). Demam biasanya bersifat intermiten (*febris intermitens*), dapat juga bersifat remiten (*febris remitens*) atau bersifat terus-menerus (*febris kontinua*). Serangan malaria biasanya dimulai dengan gejala prodromal, yaitu lesu, sakit kepala, hilangnya nafsu makan, kadang-kadang disertai gejala mual dan muntah. Serangan demam yang khas terdiri dari 3 stadium, yaitu :

Stadium menggigil, dimulai dengan perasaan dingin yang amat sangat. Nadi lemah tapi cepat, bibir dan jari tangan menjadi biru, kulit kering dan pucat, kadang-kadang disertai muntah. Pada anak-anak sering disertai kejang-kejang. Stadium ini dapat berlangsung antara 15 menit sampai 1 jam (Sutanto, 2010).

Stadium acne (stadium puncak demam), dari perasaan dingin berubah menjadi panas sekali, muka merah, kulit kering dan panas serasa terbakar, sakit kepala hebat, ada rasa mual dan muntah, nadi penuh dan berdenyut keras. Suhu naik sampai 41°C, penderita merasa sangat kehausan. Stadium ini berlangsung 2 sampai 6 jam (Sutano, 2010).

Stadium sudoris (stadium berkeringat), dimulai dengan penderita berkeringat banyak, suhu badan turun dengan cepat hingga kadang-kadang sampai di bawah ambang normal. Stadium ini berlangsung 2 sampai 4 jam (Sutanto, 2010).

Selain gejala klinis demam pada penyakit malaria juga ditemukan splenomegali. Splenomegali adalah pembesaran limpa yang merupakan gejala khas malaria menahun. Perubahan pada limpa biasanya disebabkan oleh

kongesti, kemudian limpa berubah warna jadi hitam karena pigmen yang ditimbulkan dalam eritrosit mengandung parasit dalam kapiler dan sinusoid. Pembesaran limpa merupakan tanda fisik yang penting pada malaria. Pada kasus – kasus primer, pembesaran limpa masih kecil hingga sulit teraba dengan palpasi. Setelah beberapa kali paroksismal yang biasanya pada minggu kedua, limpa tampak membesar dan dapat diraba dengan palpasi (Ompusunggu, 2019).

Anemia juga merupakan gejala klinis malaria. Anemia yang terjadi pada penderita malaria adalah anemia hemolitik normositik dan normokromik. Pada serangan akut kadar hemoglobin menurun secara mendadak. Anemia terutama tampak pada infeksi *Plasmodium falciparum* karena proses penghancuran eritrosit yang cepat dan hebat. Ini juga dapat dijumpai pada malaria menahun. Anemia dapat disebabkan oleh penghancuran eritrosit yang terinfeksi parasit (Ompusunggu, 2019).

5. Vektor Malaria

Nyamuk yang berperan sebagai vektor malaria adalah nyamuk genus *Anopheles*. Secara global genus *Anopheles* jumlahnya kurang lebih 2000 spesies, 70 spesies diantaranya sebagai vektor malaria. Dan di Indonesia kurang lebih terdapat 80 spesies dan 24 spesies yang telah dibuktikan berperan sebagai vektor malaria, yang berbeda – beda dari satu daerah ke daerah lain bergantung pada bermacam – macam faktor, seperti penyebaran geografik, iklim, dan tempat perindukan (Sutanto, 2010).

Tempat perindukan nyamuk *Anopheles* bermacam – macam tergantung pada spesiesnya. Dan tempat perindukan nyamuk *Anopheles* dapat dibagi menjadi tiga yaitu kawasan pantai dengan tanaman bakau, rawa, dan kolam yang terdapat di sepanjang pantai dapat ditemukan *Anopheles sundaicus* dan *Anopheles subpictus*. Di kawasan pedalaman yang sawah, rawa, kolam, saluran irigasi, dan sungai ditemukan *Anopheles aconitus*, *Anopheles barbirostris*, *Anopheles farauti*, *Anopheles bancrofti*, *Anopheles subpictus*, *Anopheles nigerrimus*, dan *Anopheles sinensis*. Di kawasan kaki gunung dengan perkebunan atau hutan ditemukan *Anopheles balabacensis* dan *Anopheles maculatus* (Sutanto, 2010).

Aktivitas nyamuk *Anopheles* sangat dipengaruhi oleh kelembaban udara dan suhu. Umumnya nyamuk ini aktif menghisap darah hospes pada malam hari. Jarak terbang nyamuk *Anopheles* biasanya 0,5-3 km, tetapi dapat mencapai puluhan kilometer karena dipengaruhi oleh transportasi dan kencangnya angin (Sutanto, 2010).

6. Diagnosis

Untuk mendapatkan kepastian diagnosis malaria, harus dilakukan pemeriksaan sediaan darah. Pemeriksaan tersebut dapat dilakukan dengan berbagai cara, yaitu pemeriksaan dengan mikroskop sebagai *gold standard* (standar emas) pemeriksaan malaria. Pemeriksaan mikroskopis dapat dilakukan dengan membuat sediaan darah tebal dan tipis pulasan Giemsa, metode lain tanpa menggunakan mikroskop yaitu teknik dipstick atau *Rapid diagnostic test (RDT)*, dan metode yang berdasarkan deteksi asam nukleat (hibridisasi DNA dan RNA berlabel yang sensitivitasnya dapat ditingkatkan dengan PCR) (Ompusunggu, 2019).

7. Faktor yang Mempengaruhi Malaria

Sifat malaria dapat berbeda dari daerah satu dengan daerah lain, yang dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu :

1) Parasit

Dari 4 *Plasmodium*, strain *Plasmodium* dapat berbeda dengan strain *Plasmodium* lainnya. Pola relaps dari strain *Plasmodium vivax* dapat berbeda dari satu wilayah dengan wilayah lainnya, begitu pula lamanya inkubasi strain *Plasmodium vivax* pada suatu wilayah berbeda dari satu daerah ke daerah lainnya. Sifat parasit dapat berbeda dari satu daerah ke daerah lain, terutama sensitivitas terhadap berbagai obat anti malaria (Sutanto, 2010).

Malaria dapat mempengaruhi kejadian anemia karena pecahnya eritrosit yang terinfeksi dan tidak terinfeksi. *Plasmodium falciparum* dapat menginfeksi semua jenis eritrosit, sehingga anemia dapat terjadi pada infeksi akut maupun kronis. *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale* hanya menginfeksi eritrosit muda yang jumlahnya hanya sekitar 2% dari seluruh jumlah eritrosit, sedangkan *Plasmodium malariae* menginfeksi eritrosit tua yang jumlahnya hanya 1% dari jumlah eritrosit, sehingga anemia yang

disebabkan *Plasmodium vivax*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, dan *Plasmodium malariae* umumnya terjadi pada keadaan kronis (Bartolini, 2012).

2) Manusia

Secara umum dapat dikatakan bahwa pada dasarnya setiap orang dapat terkena malaria. Perbedaan prevalensi menurut umur dan jenis kelamin sebenarnya berkaitan dengan derajat kekebalan variasi keterpaparan pada gigitan nyamuk. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa perempuan mempunyai respon imun yang lebih kuat dibandingkan dengan laki-laki, namun kehamilan menambah resiko malaria (Harijianto, 2000).

Di daerah endemis malaria, anak-anak adalah golongan yang rentan terkena malaria, dengan derajat pemaparan yang sama imunitas timbul lebih cepat pada orang dewasa dibanding anak-anak. Imunitas terhadap malaria pada anak-anak timbulnya lambat, sehingga baru didapat setelah dewasa atau infeksi berulang. Selain itu anak-anak sering sekali berada diluar rumah, untuk sekolah dan bermain, faktor tersebut juga mempengaruhi kejadian malaria pada anak-anak (Harijianto, 2000).

Pada usia produktif peluang seseorang terkena malaria semakin besar, dikarenakan berkaitan dengan perilaku dan kebiasaan orang berusia 15-64 tahun atau usia produktif melakukan aktifitas di luar rumah pada malam hari, diamana vektor penyebab malaria bersifat eksofilik dan eksofagik akan memudahkan terkena gigitan nyamuk (Sari, 2012).

Hubungan jenis kelamin dengan kejadian malaria itu saling berkaitan, hal ini disebabkan karena lebih tingginya aktifitas sehari-hari yang dilakukan laki-laki diluar dan kebiasaan keluar rumah sampai larut malam, sedangkan perempuan lebih banyak beraktifitas di dalam rumah (Susanti dan Wantini, 2014). Berdasarkan beberapa penelitian bahwa perempuan mempunyai respon imun yang lebih kuat dibandingkan dengan laki-laki tetapi apabila menginfeksi ibu yang sedang hamil dapat menyebabkan anemia yang lebih berat (Harijianto, 2000).

3) Vektor

Nyamuk *Anopheles* di seluruh dunia meliputi ± 2000 spesies, tetapi yang menularkan malaria ± 70 spesies. Dan menurut pengamatan terakhir di Indonesia ditemukan kurang lebih terdapat 80 spesies dan 24 spesies yang telah dibuktikan berperan sebagai vektor malaria dengan tempat perindukan yang berbeda – beda. Di daerah pantai dengan tanaman bakau, rawa, dan kolam yang terdapat di sepanjang pantai dapat ditemukan *Anopheles sundaicus* dan *Anopheles subpictus*. Di daerah pedalaman yang sawah, rawa, kolam, saluran irigasi, dan sungai ditemukan *Anopheles aconitus*, *Anopheles barbirostris*. Di daerah kaki gunung dengan perkebunan atau hutan ditemukan *Anopheles balabacensis* dan *Anopheles maculatus* (Sutanto, 2010).

4) Lingkungan

Keadaan lingkungan mempunyai pengaruh yang besar terhadap keadaan malaria di suatu daerah. Pengaruh iklim penting sekali terhadap ada atau tidaknya malaria. Di daerah yang beriklim dingin, transmisi malaria hanya mungkin terjadi pada musim panas. Dan masa inkubasinya dipengaruhi oleh iklim. Suhu udara, kelembaban dan curah hujan merupakan faktor penting untuk transmisi penyakit malaria. Di daerah yang kurang baik untuk kehidupan vektornya, kemungkinan adanya malaria lebih kecil (Sutanto, 2010).

Faktor lingkungan dibagi beberapa faktor :

a) Lingkungan fisik

Suhu mempengaruhi perkembangan parasit dalam nyamuk. Suhu yang optimum berkisar antara 20°C dan 30°C. Kelembaban yang rendah memperpendek umur nyamuk, tingkat kelembaban 60% merupakan batas paling rendah untuk memungkinkan hidupnya nyamuk. Pada umumnya hujan akan memudahkan perkembangan nyamuk dan terjadinya epidemi malaria. Hujan yang diselingi panas akan memperbesar kemungkinan berkembang biaknya nyamuk *Anopheles*. Secara umum malaria berkurang pada ketinggian yang semakin bertambah. Pada ketinggian di atas 2000 m jarang ada transmisi malaria. Kecepatan dan arah angin dapat mempengaruhi jarak terbang nyamuk dan ikut menentukan jumlah kontak antara nyamuk dan

manusia. Pengaruh sinar matahari terhadap pertumbuhan larva nyamuk berbeda-beda. Pengaruh arus air berbeda-beda untuk setiap spesiesnya, ada yang menyukai perindukan yang airnya statis atau mengalir lambat, ada yang menyukai aliran air yang deras dan ada juga yang menyukai air tergenang. Salah satu nyamuk *Anopheles* dapat tumbuh optimal pada air payau yang kadar garamnya 12 – 18% dan tidak berkembang pada garam 40% ke atas (Harijanto, 2000).

b) Lingkungan biologik

Tumbuhan bakau, lumut ganggang dan berbagai tumbuhan lain dapat mempengaruhi kehidupan larva karena ia dapat menghalangi sinar matahari atau melindungi dari serangan mahluk hidup lainnya (Harijanto, 2000).

c) Lingkungan sosial budaya

Kebiasaan untuk berada di luar rumah sampai larut malam, dimana vektornya bersifat eksofilik dan eksofagik akan memudahkan gigitan nyamuk. Tingkat kesadaran masyarakat tentang bahaya malaria akan mempengaruhi kesediaan masyarakat untuk memberantas malaria antara lain dengan menyehatkan lingkungan, menggunakan kelambu, memasang kawat kasa pada rumah dan menggunakan obat nyamuk (Harijanto, 2000).

2. Anemia

Anemia adalah keadaan dimana massa sel darah merah (eritrosit) atau massa hemoglobin yang beredar di dalam sirkulasi darah tidak dapat memenuhi fungsinya sebagai penyedia oksigen bagi jaringan tubuh. Secara laboratorium anemia adalah keadaan terjadinya penurunan dibawah normal jumlah sel darah merah, kuantitas hemoglobin dan *packed red blood cells* (hematokrit) per 100 ml darah, dengan kadar hemoglobin < 10 g/dl, hematokrit (*packed red cells*) < 30 %, dan jumlah eritrosit < 2,8 juta sel/mm³. Anemia dapat diklasifikasikan berdasarkan gambaran morfologi dengan berdasarkan hasil pemeriksaan nilai indeks eritrosit. Dalam klasifikasi ini anemia dibagi menjadi anemia normokromik normositer, anemia makrositer, dan anemia hipokromik mikrositer (Bakta, 2018).

Klasifikasi derajat anemia berdasarkan kadar hemoglobin menurut WHO dibagi menjadi 4 kategori yaitu, kategori ringan sekali (Hb : 10 gr/dl –

13 gr/dl), ringan (Hb : 8 gr/dl – 9,9 gr/dl), Sedang (Hb : 6 gr/dl – 7,9 gr/dl), dan berat (Hb : < 6 gr/dl). Kemudian kriteria anemia menurut WHO yaitu, Laki-laki dewasa (Hb : < 13 gr/dl), wanita dewasa tidak hamil (Hb : < 12 gr/dl), wanita dewasa hamil (Hb : < 11 gr/dl), Anak-anak 6-14 tahun (Hb : < 12 gr/dl), Anak-anak umur 6 bulan-6 tahun) (Bakta, 2018).

Anemia dapat diklasifikasikan berdasarkan morfologi pada apusan darah tepi atau dengan melihat nilai indeks eritrosit dan berdasarkan etiologi.

- a. Klasifikasi berdasarkan morfologi anemia, *mikro-* atau *makro-* menunjukkan ukuran sel darah merah dan kromik menunjukkan warnanya. Klasifikas jenis anemia berdasarkan morfologi sel eritrosit dibagi menjadi tiga yaitu :

Anemia normokromik normositer, eritrosit memiliki bentuk dan ukuran normal dan mengandung hemoglobin normal. penyebab-penyebabnya adalah kehilangan darah akut, hemolisis, penyakit kronis yang meliputi infeksi, gangguan endokrin, gangguan ginjal, dan kegagalan sumsum tulang (Price; Wilson, 2005). Pada anemia jenis ini didapatkan nilai MCV normal, MCH normal (Bakta, 2018).

Anemia normokromik makrositer, eritrosit memiliki ukuran lebih besar tetapi konsentrasi hemoglobin normal. Anemia ini disebabkan oleh terganggunya atau terhentinya sintesis DNA (*Deoxyribonucleic acid*) seperti yang ditemukan pada defisiensi B₁₂ atau asam folat, atau keduanya. Anemia normokromik dapat juga terjadi pada kemoterapi kanker karena agen-agen mengganggu sintesis DNA (Price; Wilson, 2005). Pada anemia jenis ini didapatkan nilai MCV meningkat (Bakta, 2018).

Anemia hipokromik mikrositer, eritrosit memiliki ukuran lebih kecil dan konsentrasi hemoglobin di dalam eritrosit menurun. keadaan ini umumnya mencerminkan insufisiensi sintetis heme atau kekurangan zat besi, seperti pada anemia defisiensi besi, keadaan sideroblastik, dan kehilangan darah kronis, atau gangguan sintetis globin, seperti pada thalasemia. Mikrositik berarti sel kecil, dan hipokromik berarti pewarnaan yang berkurang (Price; Wilson, 2005). Pada anemia jenis ini didapatkan nilai MCV menurun, MCH menurun (Bakta, 2018).

- b. Klasifikasi berdasarkan etiologi

Anemia berdasarkan etiologi dapat diklasifikasikan menjadi 2 penyebab utama. Pertama yaitu peningkatan hilangan sel darah merah dan kedua yaitu penurunan atau kelainan pembentukan sel. Meningkatnya kehilangan sel darah merah dapat disebabkan oleh perdarahan atau oleh penghancuran sel. Perdarahan dapat diakibatkan dari trauma atau ulkus atau akibat perdarahan kronis karena polip di kolon, keganasan, hemoroid, atau menstruasi. Penghancuran sel darah merah di dalam sirkulasi dikenal sebagai *hemolisis*, terjadi jika gangguan pada sel darah merah itu sendiri memperpendek siklus hidupnya (kelainan instrinsik) atau perubahan lingkungan yang menyebabkan penghancuran sel darah merah (kelainan ekstrinsik) (Price; Wilson, 2005).

Klasifikasi anemia berdasarkan etiologi yang kedua adalah berkurangnya atau terganggunya produksi sel darah merah (diseritropoiesis). Setiap keadaan yang memengaruhi fungsi sumsum tulang termasuk di dalam kategori ini. Contoh pertama klasifikasi anemia ini adalah keganasan jaringan padat metastasik, leukimia, limfoma, dan mieloma multiple; paparan terhadap obat-obat dan zat kimia toksik; serta iradiasi dapat mengurangi produksi efektif sel darah merah (Price; Wilson, 2005).

3. Pemeriksaan Laboratorium Untuk Anemia

Untuk menentukan adanya kelainan darah atau terjadinya anemia, perlu dilaksanakan pemeriksaan parameter hematologi. Pemeriksaan laboratorium untuk anemia meliputi :

a. Kadar Hemoglobin

Hemoglobin adalah protein yang mengikat besi (Fe^{2+}) sebagai komponen utama dalam eritrosit yang memberi warna merah dalam darah. Fungsi hemoglobin adalah mengangkut oksigen (O_2) dari paru – paru dalam sirkulasi darah menuju ke jaringan. Ikatan hemoglobin dan oksigen disebut oksihemoglobin (HbO_2). Disamping itu, hemoglobin juga berikatan dengan karbondioksida membentuk ikatan karboksihemoglobin (HbCO) (Nugraha B; Badrawi I, 2017).

Setiap gram hemoglobin dapat mengikat 1,34 ml O_2 dalam kondisi jenuh. Pemeriksaan ini bertujuan untuk menentukan konsentrasi atau kadar hemoglobin dalam darah dengan satuan gr/dl (Nugraha B; Badrawi I, 2017).

Nilai rujukan kadar hemoglobin :

Laki – laki : 13 gr/dl – 17 gr/dl

Perempuan : 12 gr/dl – 15 gr/dl (Nugraha B; Badrawi I, 2017).

b. Hematokrit

Hematokrit (Ht atau Hct) atau disebut juga *Packed Cell Volume* (PCV) adalah volume sel-sel darah merah (eritrosit) dalam 100 ml darah, yang ditetapkan dalam satuan persen (%). Tujuan dari pemeriksaan tersebut adalah menggambarkan komposisi eritrosit dan plasma di dalam darah (Nugraha B; Badrawi I, 2017).

Nilai rujukan hematokrit :

Laki – laki : 40% - 54%

Perempuan : 36% - 46% (Nugraha B; Badrawi I, 2017).

c. Hitung Jumlah Eritrosit

Hitung jumlah eritrosit atau *red blood cell* (RBC) *count* merupakan suatu pemeriksaan untuk menentukan jumlah eritrosit dalam 1 μ l darah. Satuan hitung jumlah eritrosit adalah sel/mm³.

Nilai rujukan jumlah eritrosit :

Laki – laki : 4,6 – 6,0 juta sel/mm³ darah

Perempuan : 4,0 – 5,0 juta sel/mm³ darah (Nugraha B; Badrawi I, 2017).

d. Nilai Indeks Eritrosit

Pemeriksaan nilai indeks eritrosit adalah pemeriksaan yang bertujuan untuk menentukan ukuran eritrosit dan konsentrasi haemoglobin dalam eritrosit. Pemeriksaan indeks eritrosit meliputi *mean corpuscular volume* (MCV), *mean corpuscular hemoglobin* (MCH), dan *mean corpuscular hemoglobin concentration* (MCHC). Nilai indeks eritrosit berguna untuk menentukan jenis - jenis anemia. Untuk menentukan nilai indeks eritrosit memerlukan data kadar haemoglobin, nilai hematokrit, dan hitung jumlah eritrosit (Nugraha B; Badrawi I, 2017).

1) *Mean Corpuscular Volume* (MCV)

Mean corpuscular volume (MCV) atau Volume eritrosit rerata (VER) adalah nilai yang menggambarkan ukuran eritrosit. Penurunan nilai MCV menunjukkan eritrosit memiliki ukuran kecil (mikrositik), peningkatan nilai MCV menunjukkan eritrosit memiliki ukuran besar (makrositik), dan nilai MCV normal menunjukkan ukuran eritrosit normal (normositik) (Nugraha B; Badrawi I, 2017).

Hasil perhitungan MCV (*mean corpuscular volume*) dinyatakan dengan satuan femtoliter (fl). 1 fl = 10^{15} liter . Nilai rujukan MCV :

Laki – laki/Perempuan : 80 – 98 fl

$$MCV (fl) = \frac{\text{Hematokrit (\%)}}{\text{Jumlah Eritrosit (juta/\mu l)}} \times 10$$

(Nugraha B; Badrawi I, 2017)

2) *Mean Corpuscular Hemoglobin* (MCH)

Mean corpuscular hemoglobin (MCH) atau hemoglobin eritrosit rerata (HER) adalah nilai yang menggambarkan bobot hemoglobin dalam eritrosit tanpa memperhatikan ukurannya. Dengan mengukur MCH dapat digambarkan normokromik (eritrosit memiliki hemoglobin rerata normal) dan hipokromik (eritrosit memiliki hemoglobin rerata kurang dari normal) (Nugraha B; Badrawi I, 2017).

Hasil perhitungan MCH (*mean corpuscular hemoglobin*) dinyatakan dengan satuan pikogram (pg). 1 pg = 10^{12} gram . Nilai rujukan MCH :

Laki – Laki/Perempuan : 27 – 31 pg

$$MCH (pg) = \frac{\text{Hemoglobin (g/dl)}}{\text{Jumlah Eritrosit (juta/\mu l)}} \times 10$$

(Nugraha B; Badrawi I, 2017)

3) *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration* (MCHC)

Mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) atau konsentrasi hemoglobin eritrosit rerata (KHER) adalah nilai yang menggambarkan konsentrasi hemoglobin per unit volume eritrosit. MCHC menunjukkan normokromik atau hipokromik. Penurunan nilai MCHC menunjukkan hipokromik, jika nilai MCHC normal menunjukkan normokromik (Nugraha B; Badrawi I, 2017).

Hasil perhitungan MCHC (*mean corpuscular haemoglobin concentration*) dinyatakan dengan satuan persen (%).

Nilai rujukan MCHC : Laki – Laki/Perempuan : 32 – 36 %

$MCHC (\%) = \frac{Hb (g/dl)}{Ht (\%)} \times 100 \%$	$MCHC (\%) = \frac{MCH (pg)}{MCV (fl)} \times 100 \%$
---	---

(Nugraha B; Badrawi I, 2017)

4. Hubungan Anemia dengan Malaria

Keadaan anemia merupakan gejala yang sering dijumpai pada infeksi malaria. Anemia lebih sering dijumpai pada penderita di daerah endemik, anak-anak dan ibu hamil. Beberapa mekanisme terjadinya anemia karena perusakan eritrosit oleh parasit, hambatan eritropoiesis yang sementara, hemolisis karena proses *complement mediated immune complex*, eritrofagositosis dan penghambatan pengeluaran retikulosit (Hariyanto, 2012).

Malaria adalah parasit intraeritrositik sehingga terjadi penghancuran sel darah merah yang mengandung parasit pada saat pecahnya skizon. Namun, kejadian yang lebih penting adalah kerusakan yang dipercepat dari sel darah merah non-parasit yang berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit. Anemia pada malaria mengakibatkan anemia hemolitik, penyebabnya bersifat multifaktoral dan kompleks, meliputi 2 hal utama, yaitu penghancuran eritrosit baik yang terinfeksi ataupun tidak terinfeksi parasit (hemolisis), dan gangguan produksi eritrosit dalam sumsum tulang (diseritropoiesis). Anemia pada malaria banyak ditemukan pada anak-anak, tetapi juga dapat ditemukan pada pasien dewasa (White N, 2018).

Pada saat proses *skizogoni*, eritrosit yang terinfeksi parasit akan pecah, protein parasit akan dilepaskan dalam plasma, sebagian dari ini akan merekat pada eritrosit dan mengendap pada eritrosit yang tidak terinfeksi untuk mengubah sifat antigenik dan vaskulernya. Eritrosit yang terinfeksi maupun tidak terinfeksi parasit akan disaring oleh limpa dan mengeluarkan berbagai toksin seperti hemozoin atau antigen parasit lain. Toksin tersebut akan memicu sel makrofag dan limfosit T *helper* menghasilkan berbagai sitokin proinflamasi dalam jumlah banyak yang akan mengganggu metabolisme sel, produksi antibody yang berlebih dan koinfeksi dapat mengganggu fungsi

limpa dan makrofag sehingga dapat memperburuk anemia (Haldar K; Mohandas N, 2020).

Anemia pada malaria juga dapat disebabkan karena hemolisis yang terjadi akibat rusaknya eritrosit sewaktu pelepasan merozoit, penghancuran eritrosit terinfeksi maupun tidak terinfeksi oleh sistem retikuloendotelial di limpa karena deformitas eritrosit yang menjadi kaku sehingga tidak dapat melalui sinusoid limpa, atau dapat juga disebabkan oleh mekanisme imun (hemolitik imun). Pada mekanisme imun tersebut baik eritrosit yang terinfeksi maupun yang tidak terinfeksi akan diselubungi oleh antibodi igG yang kemudian dihancurkan dalam limpa. Mekanisme hemolisis lain juga dapat disebabkan oleh produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang berlebihan yang dapat merusak membran eritrosit dan menimbulkan anemia, karena eritrosit tidak berhasil lolos dari sinusoid di pulpa merah limpa dan akan difagositosis oleh makrofag (Harijanto, 2012).

B. Kerangka Konsep

