

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Malaria

Malaria sudah diketahui sejak jaman Yunani. Kata malaria diambil dari Bahasa Italia yang terdiri dari dua kata yaitu *mala* : busuk/jelek, salaj dan *aria* : udara . Jadi malaria berarti udara yang jelek. Penemuan malaria pertama kali ditemukan oleh *Charles louis Alphonse Laveran* yang membuktikan bahwa malaria pada manusia mempunyai masa inkubasi disebabkan oleh adanya parasite yang menyerang eritrosit dan ditemukan adanya bentuk aseksual didalam darah (Ayomi,2019).

Penyebab Penyakit malaria adalah parasit malaria (yaitu suatu protozoa darah yang termasuk genus *plasmodium*) yang dibawa oleh nyamuk *Anopheles*. Spesies *plasmodium* penyebab malaria pada manusia yaitu *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*. Masing-masing spesies *plasmodium* menyebabkan infeksi malaria yang berbeda. *Plasmodium vivax* menyebabkan malaria vivax/tertiana, *Plasmodium falciparum* menyebabkan malaria falciparum/tropika, *Plasmodium malariae* menyebabkan malaria malariae/quartana, dan *Plasmodium ovale* menyebabkan malaria ovale (Sucipto, 2015).

2. Klasifikasi Plasmodium

Sub ordo *haemosporina* terdiri dari tiga famili, yaitu *Plamodiidae*, *Haemoproteidae* dan *Leucocytozoonidae*. *Macrogametocyt* dan *microgametocyst* berkembang secara terpisah. Bentuk zygot adalah motil disebut ookinet, sedangkan sporozoit berada dalam dinding spora. Protozoa ini adalah *heteroxegenous*, dimana merozoit diproduksi di dalam hospes vetebrata dan sporozoit berkembang dalam hospes invertebrata, dan merupakan suatu protozoa darah yang klasifikasinya :

(Soedarto, 2011)

Filum	: Apicomplexa
Kelas	: Sporozoa
Sub Kelas	: Coccidiidae
Ordo	: Eucoccidiidae
Sub Ordo	: Haemosporidiidae
Familia	: Plasmodiidae
Genus	: <i>Plasmodium</i>
Spesies	: <i>Plasmodium falciparum</i> <i>Plasmodium vivax</i> <i>Plasmodium malariae</i> <i>Plasmodium ovale</i> <i>Plasmodium knowlesii</i>

3. Morfologi Plasmodium

a. *Plasmodium falciparum*

1) Stadium trophozoit

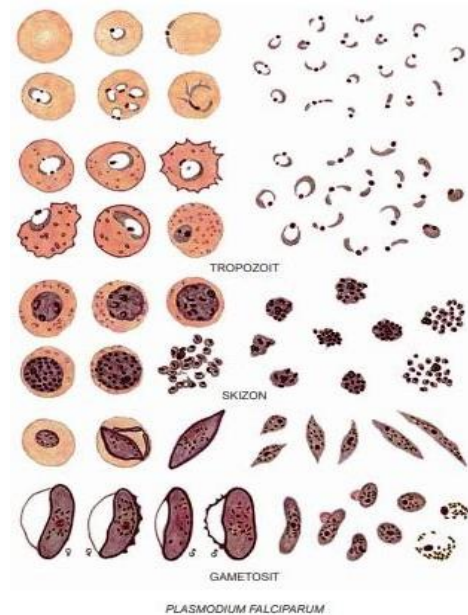
Bentuk seperti cincin dengan inti yang kecil dan sitoplasma halus, sering ditemukan bentuk cincin dengan dua inti. Trophozoit dewasa, sitoplasma berbentuk ovale dan tidak teratur, pigmen berkumpul menjadi satu kelompok dan berwarna hitam. Trophozoit dewasa biasanya ditemukan pada infeksi berat (Sucipto, 2015).

2) Stadium skizon

Jarang ditemukan, biasanya ditemukan dengan trophozoit dewasa yang berjumlah banyak. Bentuknya kecil sitoplasma pucat, pigmen berwarna gelap. Skizon dewasa terdapat merozoit yang berjumlah 20 (Sucipto, 2015).

3) Stadium gametosit

Berbentuk seperti pisang, pigmen tersebar sampai ke ujung, terdapat balon merah dipinggir parasit. Bentuk gametosit dapat ditemukan bersamaan dengan bentuk trophozoit (Sucipto, 2015).



Gambar 1 . *Plasmodium Falciparum*

Sumber : Kemenkes RI,2017

b. *Plasmodium vivax*

1) Stadium trophozoit

Bentuk seperti cincin ukuran lebih besar dari trophozoit *Plasmodium falciparum* dengan sitoplasma yang bentuknya tidak teratur. Sedangkan trophozoit dewasa bentuk sitoplasmanya amoeboid dengan inti yang besar. Pigmen berwarna coklat kekuningan yang tersebar pada sebagian sitoplasma dan bila bentuknya bulat tanpa vakuola akan sulit di bedakan dengan bentuk gametosit (Sucipto, 2015).

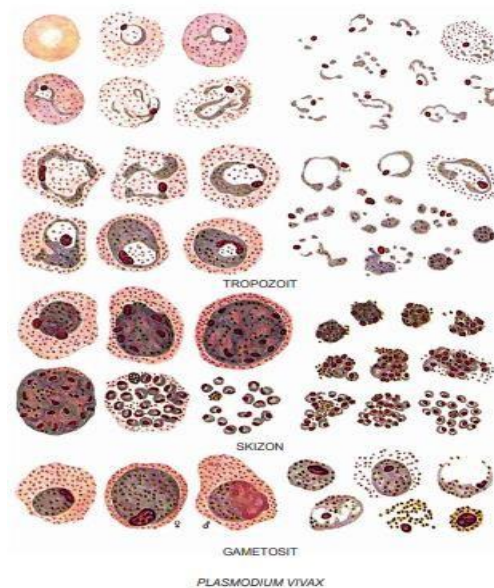
2) Stadium skizon

Bentuk tidak teratur, sitoplasma terpecah-pecah dalam kelompok dan pigmennya berwarna coklat. Skizon dewasa terdapat 16

merozoit yang ukurannya lebih besar dari *plasmodium* lain (Sucipto, 2015).

3) Stadium gametosit

Berbentuk bulat dengan inti ditengah sitoplasma, disekelilingnya terdapat daerah yang tidak berwarna. Makrogametosit lebih besar dari *Plasmodium* lain yang tidak dapat dibedakan dengan bentuk trophozoit dewasa. Pigmen halus dan terbesar pada sitoplasma. Mikrogametosit mempunyai inti besar berwarna merah muda, sitoplasma pucat dengan pigmen yang tesebar (Sucipto, 2015).



Gambar 2. *Plasmodium Vivax*
Sumber : Kemenkes RI,2017

c.

Plasmodium malariae

1) Stadium trophozoit

Bentuk seperti cincin dengan sitoplasma tebal dengan inti yang besar. Trophozoit dewasa bentuk cincin berukuran lebih besar,

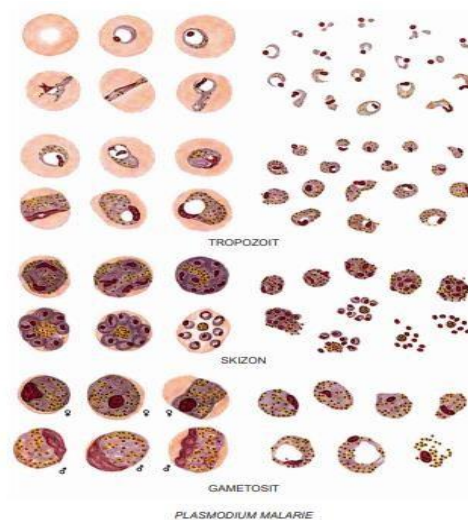
pigmen kasar dan sering menutupi inti. Sulit dibedakan dengan bentuk gametosit *Plasmodium falciparum* (Sucipto, 2015).

2) Stadium skizon

Ukurannya lebih kecil dari *Plasmodium vivax*. Bentuk kecil seperti bunga mawar. Jumlah merozoit rata-rata 8, sering hanya inti dan pigmen yang terlihat (Sucipto, 2015).

3) Stadium gametosit

Pigmen padat, gelap dan menggumpal. Bentuknya sama dengan trophozoit yang berkelompok sehingga sulit dibedakan dan jumlah dalam darah sedikit (Sucipto, 2015).

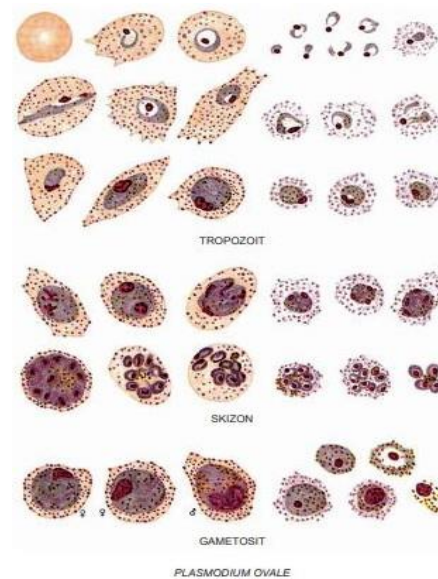


Gambar 3. *Plasmodium Malariae*
Sumber : Kemenkes RI,2017

d. *Plasmodium ovale*

Plasmodium Ovale merupakan parasit yang jarang terdapat pada manusia, bentuknya mirip dengan *Plasmodium vivax*. Sel darah merah yang dihinggapinya akan sedikit membesar, bentuknya lonjong dan

bergerigi pada satu ujungnya adalah khas *Plasmodium ovale*. *Plasmodium Ovale* menyerupai *Plasmodium malariae* pada bentuk skizon dan tropozoid yang sedang tumbuh (Sucipto, 2015).



Gambar 4. *Plasmodium Ovale*
Sumber : Kemenkes RI,2017

e. *Plasmodium knowlesi*

Parasit ini merupakan kasus baru yang hanya ditemukan di Asia Tenggara, penularannya melalui monyet (monyet berekor panjang, monyet berekor coil) dan babi yang terinfeksi. Siklus perkembangannya sangat cepat bereplikasi 24 jam dan dapat menjadi sangat parah. *P. Knowlesi* dapat menyerupai baik *Plasmodium falciparum* atau *Plasmodium malariae*. Seorang penderita dapat dihindangi lebih dari satu jenis plasmodium, infeksi demikian disebut infeksi campuran

(*mixed infection*). Infeksi campuran *Plasmodium falciparum* dengan *vivax* atau *malariae* merupakan infeksi yang paling sering terjadi (Sucipto, 2015).

Di wilayah DIY yang sering ditemukan adalah kasus malaria yang disebabkan oleh *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium falciparum*. Namun juga selalu untuk waspada terhadap munculnya *Plasmodium knowlesi* dikarenakan adanya wilayah hutan diperbukitan menoreh yaitu meliputi kecamatan Girimulyo, kecamatan Kalibawang, kecamatan Kokap, kecamatan Samigaluh serta beberapa desa dikecamatan Pengasih yang mempunyai kera ekor panjang (*Macaca fascicularis*) (Hastuti dan Imron, 2015).

4. Siklus hidup parasit malaria

Parasit malaria memerlukan dua hospes untuk siklus hidupnya, yaitu manusia dan nyamuk Anopheles betina.

a. Siklus Pada Manusia

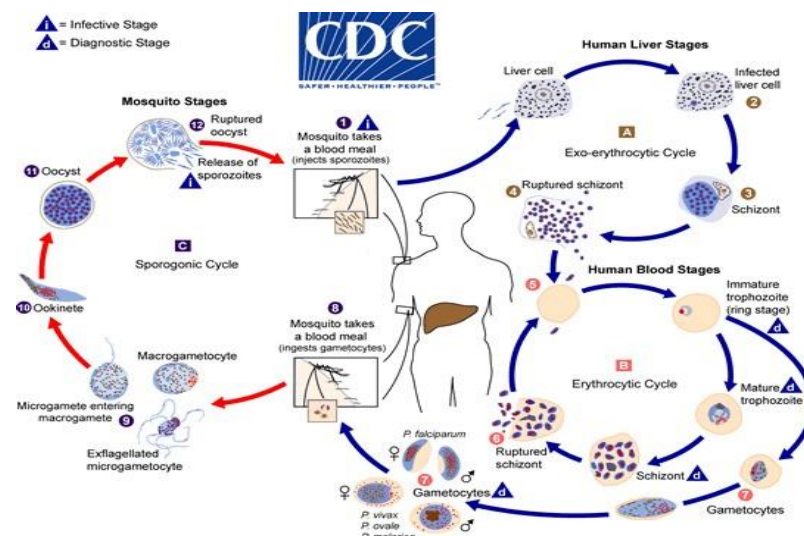
Nyamuk Anopheles infektif menghisap darah manusia, sporozoit yang berada di kelenjar liur nyamuk akan masuk ke dalam peredaran darah selama lebih kurang setengah jam. Setelah itu sporozoit akan masuk ke dalam sel hati dan menjadi tropozoit hati. Kemudian berkembang menjadi skizon hati yang terdiri dari 10,000-30,000 merozoit hati (tergantung spesiesnya). Siklus ini disebut siklus ekso-eritrositer yang berlangsung selama lebih kurang 2 minggu. *P. vivax* dan *P. ovale*, sebagian tropozoit hati tidak langsung berkembang

menjadi skizon, tetapi ada yang menjadi bentuk dorman yang disebut hipnozoit. Hipnozoit tersebut dapat tinggal di dalam sel hati selama berbulan-bulan sampai bertahun-tahun. Imunitas tubuh menurun, akan menjadi aktif sehingga dapat menimbulkan relaps (kambuh). Merozoit yang berasal dari skizon hati yang pecah akan masuk ke peredaran darah dan menginfeksi sel darah merah. Sel darah merah, parasit tersebut berkembang dari stadium trophozoit sampai skizon (8-30 merozoit, tergantung spesiesnya). Proses perkembangan aseksual ini disebut skizogoni. Selanjutnya eritrosit yang terinfeksi (skizon) pecah dan merozoit yang keluar akan menginfeksi sel darah merah lainnya. Siklus ini disebut siklus eritrositer. Pada *P. Falciparum* setelah 2-3 siklus skizogoni darah, sebagian merozoit yang menginfeksi sel darah merah dan membentuk stadium seksual (gametosit jantan dan betina). Siklus *P. Knowlesi* pada manusia masih dalam penelitian. Reservoir utama Plasmodium ini adalah kera ekor panjang (*Macaca sp*). Kera ekor panjang ini banyak ditemukan di hutan-hutan Asia termasuk Indonesia. Pengetahuan mengenai siklus parasit tersebut lebih banyak dipahami pada kera dibanding manusia (Soedarto, 2011).

b. Siklus pada nyamuk anopheles betina.

Nyamuk Anopheles betina menghisap darah yang mengandung gametosit, di dalam tubuh nyamuk gamet jantan dan betina melakukan pembuahan menjadi zigot. Zigot berkembang menjadi

ookinet kemudian menembus dinding lambung nyamuk. Dinding luar lambung nyamuk ookinet akan menjadi ookista dan selanjutnya menjadi sporozoit. Sporozoit ini bersifat infeksius dan siap ditularkan ke manusia. Masa inkubasi adalah rentang waktu sejak sporozoit masuk ke tubuh manusia sampai timbulnya gejala klinis yang ditandai dengan demam. Masa inkubasi bervariasi tergantung spesies plasmodium. Masa prepaten adalah rentang waktu sejak sporozoit masuk ke tubuh manusia sampai parasit dapat dideteksi dalam sel darah merah dengan pemeriksaan mikroskopik (Sucipto, 2015).



Gambar 5. Siklus hidup plasmodium
Sumber : Ayomi,2019

5. Gejala klinis malaria

Penyakit malaria bisa menimbulkan gejala, gejala malaria yang utama yaitu: demam, dan menggigil, juga dapat disertai sakit kepala, mual, muntah, diare, nyeri otot atau pegal-pegal. Gejala-gejala yang timbul dapat

bervariasi tergantung daya tahan tubuh penderita dan gejala spesifik dari mana parasit berasal. Malaria sebagai penyebab infeksi yang disebabkan oleh Plasmodium mempunyai gejala utama yaitu demam. Demam yang terjadi diduga berhubungan dengan proses skizogoni (pecahnya merozoit atau skizon), pengaruh GPI (*glycosyl phosphatidylinositol*) atau terbentuknya sitokin atau toksin lainnya (Lukman, 2011).

Sebelum menunjukkan gejala klinis malaria yang khas, setiap jenis malaria mempunyai masa inkubasi yang berbeda-beda. Masa inkubasi pada malaria falciparum berlangsung antara 8 sampai 12 hari dan pada malaria malariae antara 21 dan 40 hari. Inkubasi malaria vivax dan malaria ovale berlangsung antara 10 sampai 17 hari. Malaria menunjukkan gejala-gejala klinis yang khas yaitu *demam berulang*, *splenomegali* dan *anemia*. Demam pada malaria terdiri dari tiga stadium yaitu stadium *rigor* (keedinginan) yang berlangsung antara 20 menit sampai 1 jam, stadium panas badan antara 1-4 jam dan stadium berkeringat banyak yang berlangsung antara 2-3 jam. Anemia yang terjadi pada malaria umumnya disertai dengan keluhan malaise penderita (Soedarto,2011).

6. Pemeriksaan *Rapid Diagnostic Test* (RDT) Malaria

Menurut Plucinski et al (2021) deteksi antigen pada kasus malaria saat ini, spesies malaria manusia mengekspresikan >5.000 gen dalam genomnya yang besar (>23 Mb) semakin sedikit target yang telah diidentifikasi untuk deteksi antigen spesifik dari spesimen manusia. Fokus di sini akan berada pada target yang reagen deteksi mono atau

poliklonalnya telah dikembangkan. Saat Plasmodium bergerak melalui inang definitif dan sekundernya, ekspresi protein yang berbeda memungkinkan parasit untuk memodulasi, bertahan hidup, dan menyebarkan dirinya sendiri dalam pengaturan yang berbeda. Setelah hepatosit melepaskan merozoit ke dalam sirkulasi sistemik, proliferasi cepat parasit menghasilkan sejumlah besar jenis antigen ganda: disekresikan, terikat membran, dan digunakan untuk aktivitas metabolisme. Untuk malaria falciparum, paralog *P. falciparum* hrp2 dan hrp3 (*pfhrp2/3*) membentuk protein kaya histidin, yang sangat diekspresikan dan disekresikan selama infeksi stadium darah, meskipun ekspresi juga telah diamati pada parasit stadium seksual awal. Menariknya, antigen HRP2 dan HRP3 tetap berada dalam aliran darah manusia selama berminggu-minggu hingga berbulan-bulan setelah *P. falciparum* dibersihkan, yang berarti bahwa deteksi antigen ini belum tentu merupakan kualifikasi diagnostik untuk infeksi akut. Plasmodium _enzim glikolitik aldolase, laktat dehidrogenase (LDH), dan gliseraldehida-3-fosfat dehidrogenase (GAPDH) juga sangat diekspresikan selama infeksi tahap darah, tetapi aldolase dan LDH diketahui dapat membersihkan dari sirkulasi dengan cepat setelah resolusi dari infeksi. Antigen LDH diketahui memiliki wilayah spesifik *P. falciparum* - dan *Plasmodium vivax* , memungkinkan MAbs dinaikkan melawan spesies spesifik dan pan-*Plasmodium* epitop . Daerah unik telah diidentifikasi dalam GAPDH yang memungkinkan untuk meningkatkan

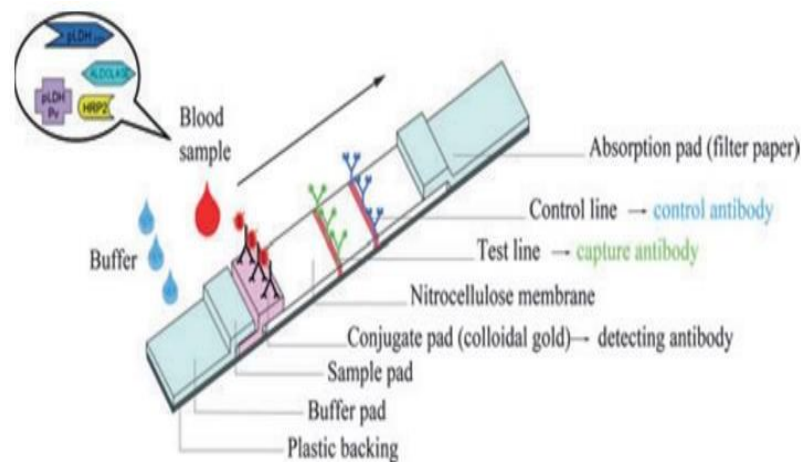
antibodi dengan spesifisitas pan -Plasmodium dan untuk mendeteksi *P. falciparum* atau malaria hewan pengerat secara khusus, tetapi deteksi spesifik spesies untuk GAPDH dari malaria manusia lainnya belum dilakukan (Plucinski et al,2021).

Rekomendasi WHO tahun 2010 untuk pengujian universal semua kasus malaria yang dicurigai dan pengenalan selanjutnya dari RDT pendeteksi antigen malaria telah menyebabkan peningkatan eksponensial dalam pengujian malaria di negara-negara di mana penyakit ini endemik. Pada tahun 2018, sekitar 412 juta RDT malaria dipasok ke negara-negara endemisitas, dan dampaknya tercermin dalam peningkatan yang diamati pada tingkat konfirmasi kasus malaria, dari sekitar 35% pada tahun 2010 menjadi >80% pada tahun 2018 . Sebagian besar peningkatan tes diagnostik disebabkan oleh penggunaan RDT pendeteksi antigen, yang mencakup sekitar 60% hingga 75% dari semua tes malaria di seluruh dunia. *P.falciparum* diagnosis melalui deteksi antigen telah diajukan untuk menjadi indikasi biomassa parasit yang lebih akurat daripada mikroskop, karena parasit yang diasingkan tidak akan terlihat secara visual dalam sampel darah tepi tetapi masih akan melepaskan antigen ke dalam sirkulasi. RDT malaria tidak mahal untuk didapatkan dan mudah diterapkan, sehingga merupakan salah satu alat paling pragmatis untuk pengendalian malaria. Di sebagian besar sub-Sahara Afrika, RDT telah digunakan di fasilitas perawatan kesehatan kecil yang tidak dapat mendukung diagnosis malaria dengan mikroskop, dan

sekarang sering digunakan oleh petugas kesehatan komunitas yang beroperasi di masyarakat tanpa akses mudah ke fasilitas perawatan kesehatan. Sebagai hasil dari penggunaan RDT yang meluas ini, tingkat konfirmasi malaria sebelum pemberian antimalaria telah meningkat secara global, dan hal ini, pada gilirannya, menghasilkan estimasi beban penyakit yang lebih akurat dan penggunaan obat yang tepat. Karena biaya dan kompleksitas terkait lainnya, tes molekuler tidak digunakan secara rutin di sebagian besar negara di mana malaria endemik, dan malaria sebagian besar didiagnosis dengan RDT dan mikroskop. Memahami dinamika produksi dan deteksi antigen malaria sangat penting untuk interpretasi hasil tes terlepas dari apakah itu untuk diagnosis primer atau untuk surveilans. Hal ini terutama berlaku untuk antigen HRP2, yang dapat dideteksi oleh RDT selama 40 hari setelah pembersihan parasit. Antigenemia *Plasmodium* LDH (pLDH) pasca-perawatan yang bertahan lama juga terjadi, tetapi untuk waktu yang lebih singkat, hingga kira-kira seminggu setelah pembersihan parasit. Deteksi parasit dengan mikroskop tanpa adanya deteksi antigen oleh RDT sering dijumpai ketika kepadatan parasit dalam darah yang diuji sangat rendah dan konsentrasi antigen di bawah batas deteksi (LOD) RDT (Plucinski et al, 2021).

Uji diagnostik cepat atau *Rapid Diagnostic Test* (RDT) ini menggunakan metode imunokromatografi. Prinsip uji imunokromatografi adalah Teknik untuk memisahkan dan mengidentifikasi antigen atau antibodi yang terlarut dalam sampel. Pada uji RDT malaria, antigen dari

parasite malaria yang lisis dalam darah akan terdeteksi pada strip RDT terdapat antibodi yang mampu menangkap antigen yang akan membedakan garis control (*goat anti - mouse monoclonal antibody*) yang memastikan fase bergerak uji RDT bermigrasi dengan benar, garis umum yang dimiliki oleh semua spesies *Plasmodium*, dan garis spesifik *Plasmodium falciparum*. Darah pasien akan diteteskan pada lubang tetes sampel pada strip RDT yang terdapat antibody kedua yang ber'label' disebut 'gold particle', kemudian dilanjutkan dengan pemberian buffer. Buffer berguna untuk mengalirkan sampel dengan 'label' pada lubang tetes. Ketika 'label' pada fase bergerak bermigrasi pada strip RDT, maka garis kontrol akan terbentuk akibat adanya reaksi ikatan dengan 'label'. Kemudian jika sampel darah adalah positif malaria (*Plasmodium* umum), maka antigen yang telah ber'label' hanya akan berpendar jika berikatan dengan antibodi *Plasmodium* umum. Jika sampel darah merupakan *Plasmodium falciparum*, maka garis ketiga pada strip RDT akan muncul ketika telah berikatan dengan antigen yang telah ber'label'. (Kemenkes RI,2020).



Gambar 6. Perbedaan komponen dari 2 garis RDT
Sumber : Cnops L,2011

Jenis antigen yang dipakai sebagai target ada tiga, yaitu :

HRP-2 (*Histidine Rich Protein-2*) adalah target antigen malaria yang paling umum dan spesifik untuk *P.falciparum*. HRP-2 dari *P. Falciparum* adalah protein yang larut air yang diproduksi oleh bentuk aseksual dan gametosit muda dari *P. Falciparum*. HRP-2 diekspresikan pada permukaan membran sel darah merah. Rata-rata 9-12 hari setelah gigitan nyamuk infeksius, HRP-2 *P.falciparum* ditemukan di sirkulasi bertepatan dengan gejala klinis malaria. Jumlah HRP-2 *P. Falciparum* meningkat selama siklus infeksi eritrositer dengan jumlah terbesar dilepaskan saat skizon ruptur (Kemenkes, 2017).

Pan aldolase adalah enzim jalur glikolisis pada parasit yang diekspresikan oleh parasit *P. Falciparum* dan *non falciparum* pada stadium eritrositer. *Parasite lactate dehydrogenase* (pLDH) adalah enzim glikolisis

yang diproduksi oleh bentuk aseksual dan seksual dari plasmodium, dan terdapat serta dilepaskan oleh plasmodium yang menginfeksi eritrosit. pLDH telah ditemukan pada ke empat spesies malaria dan untuk setiap spesies terdapat isomer yang berbeda. Isomer enzim ini dapat membedakan spesies *P. falciparum* dan *P. vivax*. Bila jumlah pLDH dalam darah rendah, diagnosis adanya infeksi plasmodium tetap tidak dapat ditegakkan, karena adanya keterbatasan dalam mendiagnosis keempat spesies *plasmodium* malaria pada manusia, serta sensitivitas yang rendah bila jumlah parasite $< 100/\mu\text{l}$ darah, oleh karena itu tetap diperlukan pemeriksaan mikroskopik sebagai pemeriksaan pendamping (KemenkesRI, 2020).

Antigen HRP-2 masih akan terdeteksi selama lebih dari 28 hari setelah terapi, walaupun gejala malaria telah hilang dan stadium aseksual parasit yang menyebabkan penyakit telah dibersihkan dari darah pasien. Aldolase dan pLDH secara cepat tidak terdeteksi setelah dimulainya terapi, tapi semua antigen ini diekspresikan pada gametosit, dimana gametosit dapat tampak setelah infeksi klinis berakhir. Karena itu, tidak ada satupun dari pemeriksaan ini berguna untuk monitor respon terhadap terapi, maka dari itu *rapid diagnostic test* tidak dianjurkan untuk pemeriksaan follow-up penderita malaria. Pemeriksaan mikroskop masih menjadi pilihan untuk tujuan ini (Kemenkes, 2017).

Jenis RDT bervariasi dalam mendeteksi keempat jenis plasmodium pada manusia tergantung antigen yang dipakai. Jenis RDT ada yang hanya

mampu mendeteksi *Plasmodium falcifarum* saja dan ada yang dapat mendeteksi *Plasmodium falcifarum* dan non *Plasmodium falcifarum*. Hingga saat ini belum ada Rapid tes yang dapat membedakan antara *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*. (Kemenkes 2020). Pemeriksaan RDT memiliki beberapa kelemahan diantaranya hasil positif palsu dan negatif palsu pada beberapa kasus. Hasil positif palsu terjadi karena reaksi silang dengan *rematoid factor* di darah. Hasil positif palsu yang jarang dapat disebabkan oleh delesi atau mutasi dari gen HRP-2. Kelemahan lain dari RDT adalah tidak mampu menghitung densitas parasitemia, dan kemampuannya kurang optimal pada parasitemia yang rendah. Kelemahan penggunaan alat RDT pada dasarnya dapat diantisipasi dengan cara mengikuti petunjuk penyimpanan dan penggunaan alat sesuai dengan anjuran. Seleksi pasien berdasarkan gejala dan tanda klinis malaria juga dapat membantu meningkatkan sensitivitas *rapid diagnostic test*. Kualitas alat diagnostik RDT sangat dipengaruhi transportasi dan penyimpanan alat diagnostik. Kelembapan dan temperatur yang tinggi dapat dengan cepat merusak reagen (Kemenkes, 2017).

7. Pemeriksaan Mikroskopis Malaria

Pemeriksaan sediaan hapusan darah secara mikroskopik masih menjadi baku emas untuk diagnosis 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. Darah yang digunakan untuk membuat preparat diambil dari ujung jari manis untuk pasien dewasa, sedangkan pada bayi bisa diambil dari ibu jari kaki.

Sediaan yang digunakan untuk pemeriksaan mikroskopik ada 2 bentuk, yakni hapusan darah tebal dan hapusan darah tipis. Hapusan darah tebal dibuat dengan cara meletakkan tiga tetes darah dengan volume tertentu (kurang lebih 6 μ l) lalu tempelkan salah satu ujung kaca objek yang lain pada ketiga tetes darah tebal. Darah dibuat homogen dengan cara memutar ujung kaca objek searah jarum jam dari arah luar ke dalam, sehingga terbentuk bulatan dengan diameter 1 – 1,5 cm. Hapusan darah tebal tidak difiksasi (Kemenkes, 2017).

Sediaan darah tebal digunakan untuk deteksi parasit malaria di darah ketika parasitemia rendah. Sediaan darah tebal dengan pewarna cair tanpa fiksasi terlebih dahulu menyebabkan sel darah merah ruptur sehingga pemeriksa bisa melihat bentuk parasit pada lapisan tebal dari materi organik pada preparat. Sediaan darah tebal selalu digunakan untuk mencari parasit malaria. Sediaan darah tebal ini terdiri dari banyak lapisan sel darah merah dan sel darah putih. Saat pewarnaan, hemoglobin di dalam sel darah merah larut (dehemoglobinisasi), sehingga darah dalam jumlah besar dapat diperiksa dengan cepat dan mudah. Parasit malaria, jika ada, lebih terkonsentrasi daripada di preparat tipis dan lebih mudah dilihat dan diidentifikasi (Kemenkes, 2017).

Sediaan darah tipis untuk pemeriksaan malaria dibuat dengan cara yang sama dengan pembuatan hapusan darah rutin untuk evaluasi hematologis. Satu tetes darah berukuran kecil (kurang lebih 2 μ l) diletakkan pada salah satu ujung dari kaca obyek yang bersih. Kaca obyek yang kedua dipegang dengan sudut 45° terhadap kaca obyek yang pertama, menyentuh tetesan darah tadi lalu dibuat hapusan untuk menyebarkannya. Setelah pengeringan dengan udara, preparat tadi difiksasi dengan *methanol* dan diwarnai dengan pewarna Giemsa (Kemenkes, 2017).

Preparat tipis digunakan untuk mengkonfirmasi spesies parasit malaria ketika dengan preparat tebal sulit dilakukan. Preparat ini hanya digunakan untuk mencari parasit pada kondisi tertentu. Preparat tipis yang disiapkan dengan baik terdiri dari satu lapis sel darah merah dan sel darah putih yang tersebar pada setengah dari kaca obyek. Pemeriksaan hapusan darah dengan mikroskop akan memberikan informasi tentang ada tidaknya parasit malaria, menentukan spesiesnya, stadium plasmodium, dan kepadatan parasitemia (pada kondisi tertentu) (Ardilla, 2017).

Keuntungan dari metode mikroskopis selain murah, dapat mengidentifikasi spesies parasit dengan tepat, namun pemeriksaan menggunakan mikroskop yang dilakukan untuk pemeriksaan malaria manual menimbulkan ketidaknyamanan saat bekerja selain itu penggunaan cahaya lampu halogen atau cahaya polikromatis (putih) untuk mendeteksi parasit malaria saat ini, semua bentuk dan warna yang dapat direkam sehingga menimbulkan banyak terlihat gangguan atau artefak

pada lapang pandang dan penentuan objek menjadi bias. Pemeriksaan mikroskopis manual juga sangat ditentukan oleh keahlian dari tenaga laboratorium karena penentuan keadaan tidak terjangkau malaria di buktikan dengan pendeteksian minimum 100 lapang pandang sehingga, kemungkinan kesalahan deteksi lebih besar tergantung pengalaman tenaga. Pemeriksaan ini mempunyai banyak kelemahan, yaitu memerlukan ketersediaan mikroskop cahaya yang memadai dan tenaga pemeriksa yang terampil (Ardilla, 2017).

8. Sensivitas dan Spesifitas

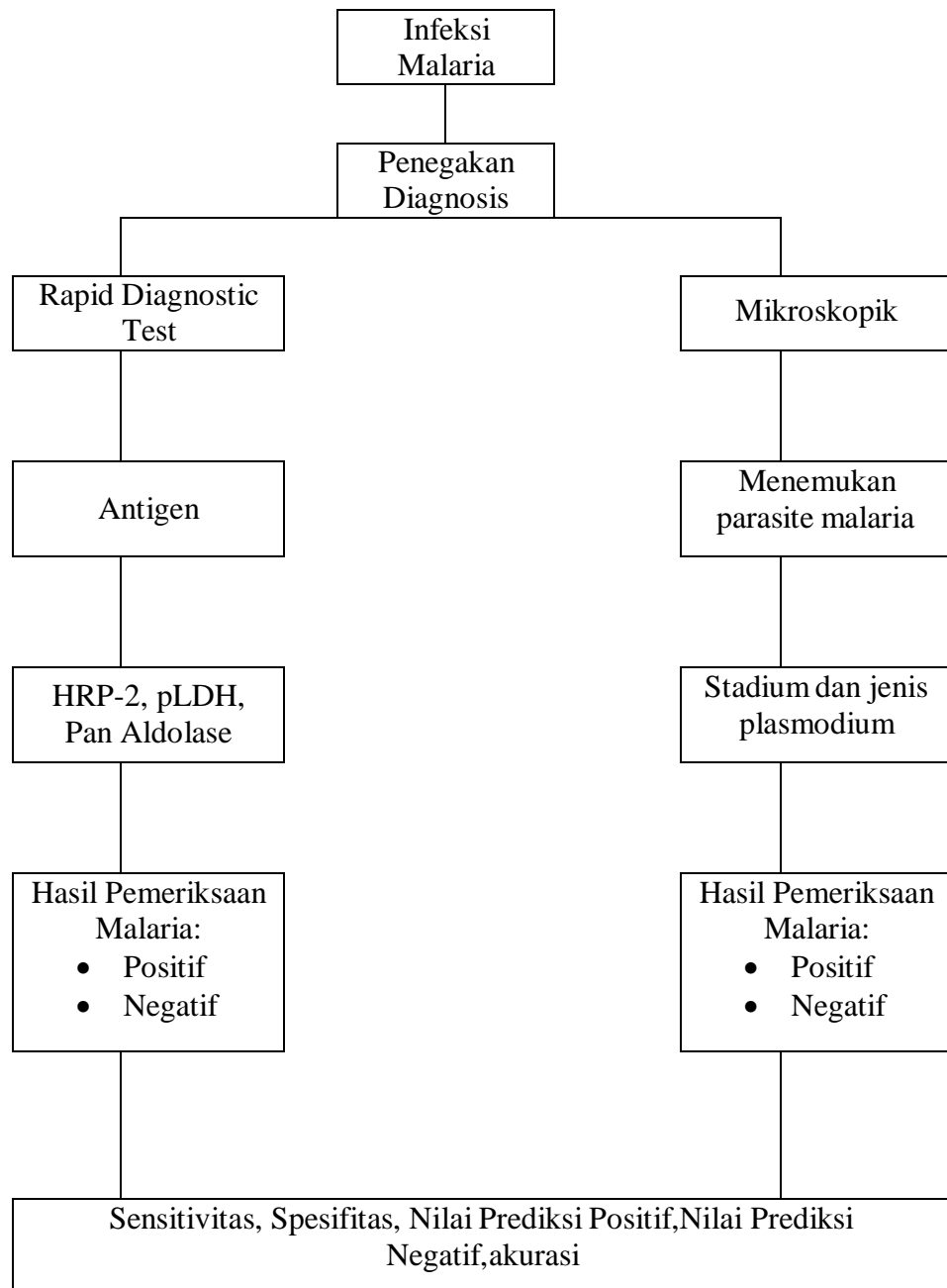
a. Sensitivitas

Sensitivitas merupakan ukuran yang mengukur seberapa baik sebuah tes skrining/penapisan mengklasifikasikan orang yang sakit benar-benar sakit. Sensitivitas digambarkan sebagai persentase orang dengan penyakit dengan hasil test positif juga, jika dibandingkan dengan pemeriksaan standar (baku emas). Proporsi subjek yang positif menurut standar emas yang diidentifikasi sebagai positif oleh alat ukur. Sensitivitas ialah kemampuan untuk mendiagnosis secara benar pada orang yang sakit, berarti hasil tesnya positif dan memang benar sakit (Budiarto, 2004).

b. Spesifisitas

Spesifisitas adalah ukuran yang mengukur seberapa baik sebuah tes skrining/penapisan mengklasifikasikan orang yang tidak sakit sebagai orang benar-benar yang tidak memiliki penyakit pada kenyataannya. Spesifisitas digambarkan sebagai persentase orang tanpa penyakit yang secara test negatif, jika dibandingkan dengan alat ukur standar (baku emas). Subjek yang negatif menurut standar emas yang diidentifikasi sebagai negatif oleh alat ukur. Spesifisitas ialah kemampuan untuk mendiagnosis dengan benar pada orang yang tidak sakit berarti hasil tesnya negatif (Budiarto,2004).

B. Kerangka Teori



Gambar 7 . Kerangka Teori

C. Pertanyaan Penelitian

Pertanyaan dari penelitian ini adalah bagaimana nilai uji diagnostik malaria metode *Rapid Diagnostic Test* (RDT) pada suspek malaria.