

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Malaria

Penyakit malaria telah diketahui sejak zaman Yunani. Gejala penyakit malaria khas dan mudah dikenali, karena demam yang naik turun dan teratur disertai menggigil. Pada masa itu sudah dikenal febris tersiana dan febris kuartana. Selain itu juga ditemukan kelainan limpa, yaitu splenomegali : limpa membesar dan menjadi keras, sehingga dahulu penyakit malaria disebut juga demam kura.

Penyakit ini banyak ditemukan di daerah rawa yang mengeluarkan bau busuk ke sekitarnya, sehingga disebut “malaria”(mal area = udara busuk = bad air) (Departemen Parasitologi,FKUI,2015).

Malaria adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh parasit *plasmodium* yang dapat ditandai dengan demam, hepatosplenomegali dan anemia. *Plasmodium* hidup dan berkembang biak dalam sel darah merah manusia.

Spesies Plasmodium pada manusia adalah :

- a. *Plasmodium falciparum* (*P.falciparum*)
- b. *Plasmodium vivax* (*P.vivax*)
- c. *Plasmodium ovale* (*P.ovale*)
- d. *Plasmodium malariae* (*P.malariae*)
- e. *Plasmodium knowlesi* (*P.knowlesi*)

Jenis plasmodium yang banyak ditemukan di Indonesia adalah *P.falciparum* dan *P.vivax*, sedangkan *P.malariae* dapat ditemukan di beberapa provinsi antara lain Lampung, Nusa Tenggara Timur, dan Papua. *P.ovale* pernah di temukan di Nusa Tenggara Timur dan Papua. Pada tahun 2010 di Pulau Kalimantan dilaporkan

adanya *P.knowlesi* yang dapat menginfeksi manusia dimana sebelumnya hanya menginfeksi hewan primata/monyet dan sampai saat ini masih diteliti (Permenkes RI No 5,2013).

2.1.1 Plasmodium

Bentuk *plasmodium* yang ditemukan di dalam sel-sel parenkim hati adalah skizon preeritrositik dengan ukuran dan jumlah merozoit di dalamnya yang berbeda. Skizon preeritrositik pada *P.vivax* berisi 12.000 merozoit yang berukuran sekitar 42 mikron, 40.000 merozoit berukuran 60x30 mikron pada *P.falciparum*, dan 15.000 merozoit berukuran 75x45 mikron pada *P.ovale*. Bentuk skizon preeritrositik belum pernah ditemukan pada *P.malariae*.

1. *Plasmodium falciparum*

Bentuk trofozoit *Plasmodium* dibedakan atas trofozoit muda dan trofozoit lanjut. Trofozoit muda yang berbentuk cincin tampak berinti dan sebagian sitoplasma berada dibagian tepi dari satu eritrosit (accolé atau from applique) pada *P.falciparum*. Sering dijumpai infeksi lebih dari satu parasit dengan bintik kromatin ganda. Trofozoit lanjut pada spesies tersebut mengandung bintik-bintik Maurer (Maurer dots). Susunan merozoit tampak tidak teratur pada *P.falciparum*, dengan skizon berukuran sekitar 5 mikron dan mengandung merozoit yang susunannya tidak teratur. Ukuran eritrosit yang terinfeksi *Plasmodium* tersebut tidak membesar. Bentuk gametosit khas seperti pisang dengan ukuran panjang gametosit lebih besar dari ukuran diameter eritrosit.

2. *Plasmodium vivax*

Trofozoit *P.vivax* berbentuk cincin dan mengandung bintik-bintik basofil, lalu trofozoit berbentuk amuboid yang mengandung bintik-bintik schuffner (Schuffner

dots). Eritrosit yang terinfeksi tampak membesar. Tampak pigmen parasit dan sering ditemukan lebih dari satu parasit di dalam satu sel eritrosit (double infection) pada trofozoit lanjut. Selain itu, bentuk skizon teratur, berukuran antara 9-10 mikron dan mengisi penuh eritrosit yang tampak membesar. Sementara itu, bentuk gametositnya lonjong atau bulat, dengan eritrosit yang membesar ukurannya, dan mengandung bintik-bintik schuffner.

3. *Plasmodium ovale*

Morfologi trofozoit *P.ovale* mirip trofozoit *P.vivax*, terdapat bintik Schuffner dan pigmen. Eritrosit yang terinfeksi agak membesar ukurannya, dengan bentuk tidak teratur serta bergerigi, yang merupakan ciri khas spesies tersebut. Bentuk skizon berukuran 6 mikron, skizon mengisi tiga perempat bagian eritrosit yang agak membesar, merozoit berjumlah delapan, dengan susunan tidak teratur. Bintik Schuffner terdapat pada eritrosit yang terinfeksi gametosit yang berbentuk lonjong. Eritrosit berukuran normal, agak membesar, atau sama besar dengan ukuran gametosit.

4. *Plasmodium malariae*

P.malariae mempunyai trofozoit muda berbentuk cincin, dengan eritrosit yang terinfeksi tidak membesar. Trofozoit lanjut berbentuk pita (band-form) dan tidak dijumpai bintik Schuffner. Skizonnya berukuran sekitar 7 mikron, bentuknya teratur, dan mengisi penuh eritrosit yang terinfeksi. Merozoit berjumlah 8 buah, tersusun seperti bunga (bentuk roset). Bentuk gametosit bulat atau lonjong dengan eritrosit yang tidak membesar.

2.1.2 Ciri Khas Morfologi Plasmodium

Apabila dijabarkan, ciri khas morfologi masing-masing Plasmodium yang terdapat pada apusan darah adalah sebagai berikut:

1. *Plasmodium falciparum*

Gametosit berbentuk seperti pisang (banana form) dan bentuk sel darah merah yang terinfeksi oleh *P.falciparum* berukuran tetap.

2. *Plasmodium vivax*

Trofozoit berbentuk amuboid, ukuran sel darah merah yang terinfeksi oleh parasit membesar.

3. *Plasmodium ovale*

Sel darah merah yang terinfeksi oleh parasit tersebut berbentuk tak teratur dan bergerigi.

4. *Plasmodium malariae*

Trofozoit dewasa berbentuk pita (band-form).

2.1.3 Siklus Hidup Plasmodium

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

1. Siklus Pada Manusia

Pada waktu 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 trophozoit 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. Pada *P.vivax* dan *P.ovale*, sebagian trophozoit 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. Pada suatu saat bila 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. Di dalam 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). Pada spesies lain siklus ini terjadi secara bersamaan. Hal ini terkait dengan waktu dan jenis pengobatan untuk eradikasi.

Siklus *P.knowlesi* pada manusia masih dalam tahap 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.

2. Siklus Pada Nyamuk Anopheles Betina

Apabila 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. Pada 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 (Peraturan Menteri Kesehatan RI, 2013).

2.1.4 Epidemiologi

Epidemiologi malaria adalah ilmu yang bertujuan menganalisis berbagai faktor yang berhubungan erat dengan timbulnya masalah penyakit malaria di masyarakat, terutama yang berkaitan dengan penjamu, agen, dan lingkungan.

Penyebaran penyakit malaria ditentukan oleh penjamu, agen dan lingkungan. Penyebaran malaria terjadi karena ketiga komponen tersebut saling mendukung, penjamu terdiri atas penjamu definitif (nyamuk *Anopheles* betina) dan penjamu perantara (manusia). Agens adalah parasit *Plasmodium* dan lingkungan, seperti lingkungan fisik, kimiawi, biologi, dan lingkungan sosial budaya.

1. Penjamu Perantara (Manusia)

Hal yang sangat penting adalah keberadaan gametosit dalam tubuh manusia sebagai penjamu perantara, yang kemudian dapat meneruskan daur hidupnya dalam tubuh nyamuk. Manusia ada yang rentan (susceptible), yang dapat ditulari dengan malaria, namun terdapat pula yang lebih kebal dan mudah ditulari malaria. Berbagai

bangsa atau ras mempunyai kerentanan yang berbeda-beda atau faktor ras. Pada umumnya, pendatang baru ke daerah endemi lebih rentan terhadap malaria daripada penduduk aslinya. Faktor-faktor yang mempengaruhi manusia adalah :

1. *Usia*. Usia merupakan faktor yang penting bagi manusia untuk terjadinya penyakit. Penyakit malaria lebih sering menyerang anak-anak dan lanjut usia, karena mereka lebih rentan terhadap penyakit malaria.
2. *Jenis Kelamin*. Penyakit malaria menyerang baik laki-laki dan perempuan. Akan tetapi, parasit malaria yang menginfeksi ibu hamil, terutama *P.falciparum* dapat menyebabkan anemia berat.
3. *Ras*. Pengaruh perbedaan ras terhadap timbulnya penyakit biasanya disebabkan oleh perbedaan cara hidup, kebiasaan sosial, dan nilai-nilai sosial dan daerah tempat tinggal.
4. *Cara Hidup*. Cara hidup dipengaruhi oleh keadaan sosial ekonomi, tingkat pendidikan, rasa atau golongan etnis. Kebiasaan hidup diluar rumah lebih besar peluangnya digigit nyamuk *Anopheles* dibandingkan di dalam rumah.
5. *Imunitas*. Faktor imunitas mempengaruhi serangan penyakit malaria, karena bila imunitasnya baik penyakit malariapun tidak akan berkembang.
6. *Riwayat penyakit sebelumnya*. Bagi mereka yang pernah menderita penyakit malaria dan tidak berobat sampai sembuh, penyakit malaria ini akan kambuh atau relaps bila kondisi tubuh menurun.
7. *Status Gizi*. Faktor gizi sangat berpengaruh terhadap penderita yang terinfeksi oleh parasit malaria. Individu yang memiliki gizi baik akan mempunyai daya imunitas tubuh yang kuat sehingga parasit dapat mati di dalam tubuh.

2. Agens (Parasit Plasmodium)

Agens adalah spesies parasit *Plasmodium* yang menyebabkan penyakit malaria. Spesies parasit malaria tetap hidup dan berkembang dan harus ada di dalam tubuh manusia. Penularan malaria bermula dari stadium gametosit dalam tubuh manusia, yang kemudian dapat membentuk stadium infeksi atau sporozoit di dalam nyamuk. Sifat spesies parasit berbeda-beda dari satu daerah dan daerah lain. Hal ini dapat mempengaruhi terjadinya manifestasi klinis. Masa infeksi *P.falciparum* paling pendek, namun menghasilkan parasitemia paling tinggi, gejala paling berat, dan masa inkubasi paling pendek. Gametosit *P.falciparum* baru berkembang setelah 8-15 hari sesudah parasit masuk ke dalam darah. Gametosit *P.falciparum* menunjukkan periodisitas dan infeksiivitas yang berkaitan dengan kegiatan menggigit vektor *P.vivax* dan *P.ovale*. Umumnya, jumlah parasitemia yang resisten terhadap klorokuin. Di Indonesia, resistensi tersebut semakin lama tersebar di banyak daerah (Dr.Yohana S,2014).

3.Vektor

Nyamuk *Anopheles* di seluruh dunia meliputi ± 2000 spesies, dan sekarang telah berkembang menjadi 3450, tetapi yang dapat menularkan malaria ± 70 spesies. Di Indonesia, menurut pengamatan terakhir ditemukan kembali 80 spesies *Anopheles*, sedangkan yang ditemukan sebagai vektor penting malaria adalah 24 spesies. Vektor tersebut tersebar di seluruh Indonesia, tergantung dari tipe tempat perindukannya (breeding site) yang berbeda-beda seperti *Anopheles sunaicus*, *An.subpictus*, *An.barbirostris*, *An.moculatus*, *An.Aconitus* dan *An.balabocensis*.

4. Lingkungan

Keadaan lingkungan mempunyai pengaruh yang besar terhadap keadaan malaria di suatu daerah. Pengaruh iklim penting sekali terhadap ada tidaknya malaria. Di daerah yang beriklim dingin, transmisi malaria hanya mungkin terjadi pada musim panas; juga masa inkubasinya dapat terpengaruh iklim. Di daerah yang kurang baik untuk biologi vektornya, kemungkinan adanya malaria lebih kecil. Daerah pegunungan yang tinggi pada umumnya bebas malaria. Perubahan lingkungan yang dapat menyebabkan perubahan tempat perindukan vektor, sangat berpengaruh terhadap keadaan malaria dan dapat mempunyai dampak yang positif atau negatif terhadap keadaan malaria di daerah itu. Suhu udara, kelembapan dan curah hujan merupakan faktor penting untuk transmisi malaria. Di Indonesia curah hujan dan kepadatan/populasi nyamuk vektor mempunyai pengaruh yang berbeda dari satu daerah dengan daerah lainnya. Di Jawa Barat ditemukan pengaruh curah hujan terhadap kepadatan nyamuk, sedangkan di Jawa Tengah ditemukan sebaliknya. Tingginya curah hujan dapat mempengaruhi meningkatnya tempat penampungan air yang cocok untuk tempat perindukan vektor malaria (Departemen Parasitologi FKUI,2015).

2.1.5 Diagnosis

Manifestasi klinis malaria dapat bervariasi dari ringan sampai membahayakan jiwa. Gejala utama demam sering di diagnosis dengan infeksi lain, seperti demam typhoid, demam dengue, leptospirosis, chikungunya dan infeksi saluran nafas. Adanya thrombositopenia sering didiagnosis dengan leptospirosis, demam dengue atau typhoid. Apabila ada demam dengan ikterik bahkan sering diinterpretasikan dengan diagnosa hepatitis dan leptospirosis. Penurunan kesadaran dengan demam

sering juga didiagnosis sebagai infeksi otak atau bahkan stroke (Kementerian Kesehatan RI,2017).

Mengingat bervariasinya manifestasi klinis malaria maka anamnesis riwayat perjalanan ke daerah endemis malaria pada setiap penderita dengan demam harus dilakukan. Diagnosis malaria ditegakkan seperti diagnosis penyakit lainnya berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium.

2.1.5.1 Anamnesis

Pada anamnesis sangat penting diperhatikan :

1. Keluhan : Demam, menggigil, berkeringat dan dapat disertai sakit kepala, mual, muntah, diare dan nyeri otot atau pegal - pegal.
2. Riwayat sakit malaria dan riwayat minum obat malaria
3. Riwayat berkunjung dan bermalam 1-4 minggu ke daerah endemis malaria.
4. Riwayat tinggal di daerah endemis malaria.
5. Riwayat mendapat transfusi darah.

Selain itu, penderita yang diduga menderita malaria berat dapat mengalami keadaan di bawah ini :

1. Gangguan kesadaran dalam berbagai derajat
2. Keadaan umum yang lemah (tidak bisa duduk atau berdiri)
3. Kejang-kejang
4. Panas yang sangat tinggi
5. Mata atau tubuh kuning
6. Perdarahan hidung, gusi, saluran pencernaan
7. Napas cepat dan atau sesak napas

8. Muntah terus-menerus dan tidak dapat makan minum
9. Warna urine seperti teh tua dan dapat sampai kehitaman
10. Jumlah urine kuning (oligouri), sampai tidak ada (anuri)
11. Telapak tangan sangat pucat (Dr. Yohana Sarantau, 2014)

2.1.5.2 Pemeriksaan fisik

Pasien mengalami demam 37,5 - 40°C, serta anemia yang dibuktikan dengan konjungtiva palpebra yang pucat. Penderita sering disertai dengan adanya pembesaran limpa (splenomegali) dan pembesaran hati (hepatomegali). Bila terjadi serangan malaria berat, gejala dapat disertai dengan syok yang ditandai dengan menurunnya tekanan darah, nadi berjalan berat dan lemah, serta frekuensi napas meningkat.

Pada penderita malaria berat, sering terjadi penurunan kesadaran, dehidrasi, manifestasi perdarahan, ikterik, gangguan fungsi ginjal, pembesaran hati dan limpa, serta bisa diikuti dengan munculnya gejala neurologis (reflek patologis dan kaku kuduk) (Widoyono, 2014).

2.1.5.3 Pemeriksaan Laboratorium

1. Pemeriksaan mikroskop

Pemeriksaan ini meliputi pemeriksaan darah yang menurut teknis pembuatannya dibagi menjadi preparat darah (SDr, sediaan darah) tebal dan preparat darah tipis, untuk menentukannya ada tidaknya parasit malaria dalam darah. Melalui pemeriksaan ini dapat dilihat jenis plasmodium dan stadiumnya (*P.falciparum*, *P.vivax*, *P.malariae*, *P.ovale*, skizon, dan gametosit) serta kepadatan parasitnya.

Kepadatan parasit dapat dilihat melalui dua acara yaitu semi-kuantitatif dan kuantitatif. Metode semi-kuantitatif adalah menghitung parasit dalam LPB (lapangan pandang besar) dengan rincian sebagai berikut :

1. (-) : SDr negatif (tidak ditemukan parasit dalam 100 LPB)
2. (+) : SDr positif 1 (ditemukan 1-10 parasit dalam 100 LPB)
3. (++) : SDr positif 2 (ditemukan 11-100 parasit dalam 100 LPB)
4. (+++) : SDr positif 3 (ditemukan 1-10 parasit dalam 1 LPB)
5. (+++++) : SDr positif 4 (ditemukan 11-100 parasit dalam 1 LPB)

Penghitungan kepadatan parasit secara kuantitatif pada SDr tebal adalah menghitung jumlah parasit per 200 lekosit. Pada SDr tipis, penghitungan jumlah parasit per 1000 eritrosit (Widoyono,2011).

2. Tes Diagnostik Cepat (RDT,Rapid Diagnostic Test)

Seringkali pada KLB, diperlukan tes yang cepat untuk dapat menanggulangi malaria di lapangan dengan cepat. Metode ini mendeteksi adanya antigen malaria dalam darah dengan cara imunokromatografi. Dibandingkan uji mikroskopis, tes ini mempunyai kelebihan yaitu hasil pengujian dengan cepat dapat diperoleh, tetapi lemah dalam spesifisitas dan sensitifitasnya (Widoyono,2011).

3 Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan ini bertujuan untuk mengetahui kondisi umum penderita, meliputi pemeriksaan kadar hemoglobin, hematokrit, jumlah lekosit, eritrosit, dan trombosit. Bisa juga dilakukan pemeriksaan kimia darah (gula darah, SGOT, SGPT, tes fungsi ginjal), serta pemeriksaan foto toraks, EKG, dan pemeriksaan lainnya sesuai indikasi (Widoyono,2011)

2.1.6 Diagnosis Banding

Manifestasi klinik malaria sangat bervariasi dari gejala yang ringan sampai berat, terutama dengan penyakit - penyakit dibawah ini.

2.1.6.1 Malaria tanpa komplikasi harus dapat dibedakan dengan penyakit infeksi lain sebagai berikut :

1. Demam tifoid

Demam lebih dari 7 hari ditambah keluhan sakit kepala, sakit perut (diare, obstipasi), lidah kotor, bradikardirelative, roseola, leukopenia, limfositosis relative, aneosinofilia, uji serologi, biakan empedu positif.

2. Demam Dengue

Demam tinggi terus menerus selama 2-7 hari, disertai keluhan sakit kepala, nyeri tulang, nyeri ulu hati, sering muntah, uji tourniquet positif, penurunan jumlah trombosit dan peninggian hemoglobin dan hematokrit pada demam berdarah dengue, tes serologi inhibisi hemaglutinasi

3. Leptospirosis

Demam tinggi, nyeri kepala, myalgia , nyeri perut, mual, muntah, conjunctival injection (kemerahan pada conjunctiva bola mata), dan nyeri betis yang mencolok. Pemeriksaan serologi Microscopic Agglutination Test (MAT) atau tes serologi positif.

2.1.6.2 Malaria berat dibedakan dengan penyakit infeksi lain sebagai berikut.

1. Infeksi Otak

Penderita panas dengan riwayat nyeri kepala yang progresif, hilangnya kesadaran, kaku kuduk, kejang dan gejala neurologis lainnya. Pada penderita dapat dilakukan Analisa cairan otak dan imaging otak.

2. Stroke (Gangguan serebrovaskuler)

Hilangnya atau terjadi gangguan kesadaran, gejala neurologic lateralisasi (hemiparese atau hemiplegia), tanpa panas dan ada penyakit yang mendasari (hipertensi, diabetes melitus, dan lain-lain).

3. Tifoid ensefalopati

Gejala demam tifoid ditandai dengan penurunan kesadaran dan tanda-tanda demam tifoid lainnya (khas adalah adanya abdominal, seperti nyeri perut dan diare), didukung pemeriksaan penunjang sesuai demam tifoid.

4. Hepatitis A

Prodromal hepatitis (demam, mual, nyeri pada hepar, muntah, tidak bisa makan diikuti dengan timbulnya ikterus tanpa panas), mata atau kulit kuning, dan urine seperti air teh. Kadar SGOT dan SGPT meningkat ≥ 5 kali tanpa gejala klinis atau meningkat ≥ 3 kali dengan gejala klinis

5. Leptospirosis berat/penyakit well

Demam dengan ikterus, nyeri pada betis, nyeri tulang, riwayat pekerjaan yang menunjang adanya transisi leptospirosis (pembersih selokan, sampah dan lain-lain), leukositosis, gagal ginjal. Insiden penyakit ini meningkat biasanya setelah banjir.

6. Glomerulonefritis Akut

Gagal ginjal akut dengan hasil pemeriksaan darah terhadap malaria negatif.

7. Sepsis

Demam dengan fokal infeksi yang jelas, penurunan kesadaran, gangguan sirkulasi, leukositosis dengan granula-toksik yang didukung hasil biakan mikrobiologi.

8. Demam berdarah dengue atau Dengue shock syndrome

Demam tinggi terus-menerus selama 2-7 hari, disertai syok atau tanpa syok dengan keluhan sakit kepala, nyeri tulang, nyeri ulu hati, manifestasi perdarahan (epistaxis, gusi, petekie, purpura, hematom, hemeternesis dan melena), sering muntah, penurunan jumlah trombosit dan peningkatan hemoglobin dan hematokrit, uji serologi positif (antigen dan antibodi) (Permenkes RI No 5,2013).

2.1.7 Pengobatan

2.1.7.1 Pengobatan Malaria Tanpa Komplikasi

1.Malaria falsiparum dan malaria vivax

Pengobatan malaria falcifarum dan vivax saat ini menggunakan ACT ditambah primakuin.Dosis ACT untuk malaria falcifarum sama dengan malaria vivax, Primakuin untuk malaria falciparum hanya diberikan pada hari pertama saja dengan dosis 0,25 mg/kgBB, dan untuk malaria vivax selama 14 hari dengan dosis 0,25 mg/kgBB. Primakuin tidak boleh diberikan pada bayi usia < 6 bulan. Pengobatan malaria falcifarum dan malaria vivax adalah seperti yang tertera dibawah ini :

Dihydroartemisinin – Piperakuin (DHP) + Primakuin

2.Pengobatan malaria vivax yang relaps

Pengobatan kasus malaria vivax relaps (kambuh) diberikan dengan regimen ACT yang sama tapi dosis Primakuin ditingkatkan menjadi 0,5 mg/kgBB/hari.

3. Pengobatan malaria ovale

Pengobatan malaria ovale saat ini menggunakan ACT yaitu DHP ditambah dengan Primakuin selama 14 hari. Dosis pemberian obatnya sama dengan untuk malaria vivax.

4. Pengobatan malaria malariae

Pengobatan *P. malariae* cukup diberikan ACT 1 kali perhari selama 3 hari, dengan dosis sama dengan pengobatan malaria lainnya dan tidak diberikan Primakuin.

5. Pengobatan Infeksi campur *P. falciparum* + *P. vivax/P. ovale*

Pada penderita dengan infeksi campur diberikan DHP selama 3 hari serta primakuin dengan dosis 0,25 mg/kgBb/hari selama 14 hari.

6. Pengobatan Malaria Pada Ibu Hamil

Pada prinsipnya pengobatan malaria pada ibu hamil sama dengan pengobatan pada orang dewasa lainnya. Pada ibu hamil tidak diberikan Primakuin, tetrasiklin ataupun doksisisiklin.

2.1.7.2 Pengobatan Malaria Berat

Semua penderita malaria berat harus ditangani di Rumah Sakit (RS) atau puskesmas perawatan. Bila fasilitas maupun tenaga kurang memadai, misalnya jika dibutuhkan fasilitas dialisi, maka penderita harus dirujuk ke RS dengan fasilitas yang lebih lengkap. Prognosis malaria berat tergantung kecepatan dan ketepatan diagnosis serta pengobatan.

1. Pengobatan malaria berat di Puskesmas/Klinik non Perawatan

Jika puskesmas/klinik tidak memiliki fasilitas rawat inap, pasien malaria berat harus langsung dirujuk ke fasilitas yang lebih lengkap. Sebelum dirujuk berikan artesunate intramuscular (dosis 2,4 mg/kgBb).

2. Pengobatan malaria berat di Puskesmas/Klinik Perawatan atau RS

Artesunate intravena merupakan pilihan utama, jika tidak tersedia dapat diberikan kina drip.

3. Pengobatan malaria berat pada ibu hamil

Pengobatan malaria berat untuk ibu hamil dilakukan dengan memberikan artesunate injeksi atau kina HCL drip intravena.

2.1.7.3 Pemantauan Pengobatan

1. Rawat jalan

Pada penderita rawat jalan evaluasi pengobatan dilakukan pada hari ke 3,7,14,21 dan 28 dengan pemeriksaan klinis dan sediaan darah secara mikroskopis. Apabila terdapat perburukan gejala klinis selama masa pengobatan dan evaluasi, penderita segera dianjurkan datang kembali tanpa menunggu jadwal tersebut di atas.

2. Rawat inap

Pada penderita rawat inap evaluasi pengobatan dilakukan setiap hari dengan pemeriksaan klinis dan darah malaria hingga klinis membaik dan hasil mikroskopis negatif. Evaluasi pengobatan dilanjutkan pada hari ke 7,14,21 dan 28 dengan pemeriksaan klinis dan sediaan darah secara mikroskopis.

2.1.8 Pencegahan

Upaya pencegahan malaria adalah dengan meningkatkan kewaspadaan terhadap risiko malaria, mencegah gigitan nyamuk, pengendalian vektor dan kemoprofilaksis. Pencegahan gigitan nyamuk dapat dilakukan dengan

menggunakan kelambu berinsektisida, repelen. kawat kasa nyamuk dan lain-lain (Kementerian Kesehatan RI,2018).

Obat yang dapat digunakan untuk kemoprofilaksis adalah doksisisiklin dengan dosis 100 mg/hari.Obat ini diberikan 1 hari sebelum bepergian, selama berada di daerah tersebut sampai 4 minggu setelah kembali. Tidak boleh diberikan pada ibu hamil dan anak dibawah umur 8 tahun dan tidak boleh diberikan lebih dari 6 bulan (Kementerian Kesehatan RI,2018).

2.2 Plasmodium Falciparum

- Kerajaan : Eukariosit
- Filum : Apicomplexa
- Kelas : Sconoidasida
- Ordo : Haemosporida
- Famili : Plasmodiidae
- Genus : Plasmodium
- Spesies : *Plasmodium falciparum*

2.2.1 Hospes dan Nama Penyakit

Manusia merupakan hospes perantara parasit ini, sedangkan host definitif adalah nyamuk *Anopheles* betina. *P.falciparum* menyebabkan penyakit malaria falciparum atau malaria tropika atau malaria tertian maligna.

2.2.2 Distribusi Geografik

Parasit *P.falciparum* banyak ditemukan di daerah tropik, terutama di Afrika dan Asia Tenggara. Di Indonesia, parasit ini tersebar di seluruh kepulauan.

2.2.3 Morfologi dan Siklus Hidup

Parasit *P.falciparum* merupakan spesies yang berbahaya karena penyakit yang ditimbulkannya dapat menjadi berat dan bersifat fatal. Parasit *P.falciparum* yang berkembang di dalam hati secara aseksual disebut skizon. Ukuran skizon kira-kira 30 mikron pada hari keempat setelah infeksi. Jumlah merozoit yang berasal dari skizon matang (matur) kurang lebih 40.000 buah.

Bentuk cincin stadium trofozoit muda, *P.falciparum* dalam darah sangat kecil dan halus dengan ukuran kira-kira seperenam diameter eritrosit. Pada bentuk cincin tersebut, dapat dilihat dua butir kromatin; bentuk pinggir (marginal) dan bentuk *acole* sering ditemukan. Beberapa bentuk cincin dapat ditemukan dalam satu eritrosit (infeksi multiple). Walaupun bentuk marginal, *acole* cincin dengan kromatin ganda dan infeksi multiple dapat juga ditemukan dalam eritrosit yang diinfeksi oleh spesies plasmodium lain pada manusia. Sifat-sifat ini lebih sering ditemukan pada *P.falciparum* dan keadaan ini penting untuk membantu diagnosis spesies.

Bentuk cincin *P.falciparum* kemudian menjadi lebih besar, berukuran seperempat dan kadang-kadang hampir setengah diameter eritrosit dan mungkin dapat disangka parasit *P.malariae*. Sitoplasma dari *P.falciparum* dapat mengandung satu atau dua butir pigmen. Stadium perkembangan siklus aseksual berikutnya pada umumnya tidak berlangsung dalam darah tepi, kecuali pada kasus berat (*pernisiosa*). Adanya skizon muda dan skizon matang *P.falciparum* dalam sediaan darah tepi menunjukkan keadaan infeksi berat sehingga merupakan indikasi untuk tindakan pengobatan cepat. Bentuk skizon muda *P.falciparum* dapat dikenal dengan mudah oleh adanya satu atau dua butir pigmen yang menggumpal.

Skizon matang *P.falciparum* lebih kecil ukurannya dari skizon matang parasit malaria yang lain. Akan tetapi, derajat infeksi jenis malaria ini lebih tinggi dari spesies lainnya yang kadang-kadang melebihi 500.000/mm³darah. Penyebaran parasit dalam badan manusia tidak rata, terutama pada alat-alat dalam dan jaringan sehingga gejala klinis pada malaria *falciparum* dapat berbeda-beda. Sebagian besar kasus berat dan fatal disebabkan oleh eritrosit yang dihinggapi parasit menggumpal dan menyumbat kapiler. Eritrosit pada malaria *falciparum* yang di infeksi tidak membesar selama stadium perkembangan parasit. Eritrosit yang mengandung trofozoit tua dan skizon mempunyai titik-titik kasar yang tampak jelas yang disebut titik Maurer yang tersebar pada dua pertiga bagian eritrosit.

Pembentukan gametosit berlangsung di kapiler alat-alat dalam, tetapi kadang-kadang stadium muda dapat ditemukan di darah kapiler atau tepi. Gametosit muda mempunyai bentuk agak lonjong kemudian menjadi lebih Panjang atau berbentuk elips yang akhirnya mencapai bentuk khas, seperti sabit atau pisang sebagai gametosit matang. Gametosit untuk pertama kali tampak di darah tepi setelah beberapa generasi mengalami skizogoni, kira-kira 10 hari setelah parasit pertama kali tampak dalam darah.

Gametosit betina atau makrogametosit biasanya lebih langsing dan lebih panjang dari gametosit jantan atau mikrogametosit dan sitoplasmanya lebih biru dengan pulasan Ramanosky atau Giemsa. Intinya lebih kecil dan padat, berwarna merah tua dan butir-butir pigmen tersebar disekitar inti. Mikrogametosit berbentuk lebih lebar dan seperti sosis. Sitoplasmanya biru pucat atau agak kemerah-merahan dan intinya berwarna merah muda, besar dan tidak padat dengan butir-butir pigmen tersebar di sitoplasma sekitar inti. Jumlah gametosit pada infeksi *P.falciparum*

berbeda-beda, kadang-kadang sampai 50.000/mm darah. Jumlah tersebut tidak pernah dicapai oleh spesies *Plasmodium* lain pada manusia.

Walaupun skizogoni eritrosit pada *P.falciparum* selesai dalam waktu 48 jam dan periodisitasnya khas tersiana, seringkali spesies ini mengandung dua atau lebih kelompok parasit, dengan sporulasi yang tidak sinkron. Dengan demikian, periodisitas gejala pada penderita menjadi tidak teratur, terutama pada stadium permulaan serangan malaria. Siklus seksual *P.falciparum* dalam nyamuk umumnya sama dengan *Plasmodium* yang lain. Siklusnya berlangsung 22 hari pada suhu 20°C, 15 sampai 17 hari pada suhu 23°C, dan 10 sampai 11 hari pada suhu 25-28°C. Pigmen pada ookista berwarna agak hitam dan butir-butirnya relatif besar, membentuk pola pada kista sebagai lingkaran ganda pada tepinya. Akan tetapi, pola ini dapat tersusun sebagai lingkaran kecil di pusat atau sebagai garis lurus ganda. Pada hari ke-8, pigmen tidak tampak, kecuali beberapa butir masih dapat dilihat.

2.2.4 Patologi Malaria Falciparum

Masa tunas intrinsik malaria falciparum berlangsung antara 9-14 hari, ditandai dengan gejala klinis seperti sakit kepala, punggung dan ekstremitas, perasaan dingin, mual, muntah, atau diare ringan. Demam mungkin tidak ada atau ringan dan penderita tidak tampak sakit, diagnosis pada stadium tersebut bergantung pada anamnesis tentang kepergian penderita ke daerah endemik malaria sebelumnya.

Penyakit malaria falciparum yang berlangsung terus dan sakit kepala, punggung dan ekstremitas lebih hebat, dan keadaan umum memburuk. Pada stadium ini, penderita tampak gelisah, pikau mental (mental confusion). Demam tidak teratur dan tidak menunjukkan periodisitas yang jelas. Keringat keluar banyak, walaupun demamnya tidak hebat, kadang-kadang batuk karena kelainan

paru. Limpa membesar dan lembek pada perabaan. Hati membesar dan tampak ikterus ringan albumin dan toraks hialin atau toraks granular kadang-kadang ditemukan dalam urine. Terdapat anemia ringan dan leukopenia dengan monositosis. Apabila penyakit dapat didiagnosis dan diobati dengan baik pada stadium ini, infeksi dapat segera diatasi.

Malaria *falciparum* berat adalah penyakit malaria dengan *P.falciparum* stadium aseksual yang berikut: ditemukan di dalam darah, disertai salah satu bentuk gejala menurut WHO (1990). Malaria otak dan koma (unarousable coma); anemia normositik berat, gagal ginjal, edema paru, hipoglikemia, syok, perdarahan spontan atau DIC (disseminated intravascular coagulation), kejang umum yang berulang, asidosis dan malaria hemoglobinuria. Manifestasi klinis lainnya (pada kelompok atau daerah tertentu) meliputi parasitemia, ikterus (jaundice), hiperpireksia, dan malaria otak atau malaria serebral. Gambaran klinis infeksi malaria yang bervariasi, diduga merupakan hasil interaksi yang kompleks antara parasit yang bervariasi dan mudah berubah dengan respon imun individu. Di samping itu, interaksi tersebut dapat memberi perlindungan dan penyembuhan dari infeksi, dapat pula menimbulkan dampak patologis. Sejumlah faktor seperti genetik, status imunologi, keterlambatan atau ketidaktepatan terapi serta galur parasit berpengaruh terhadap terjadinya malaria berat.

2.2.5 Diagnosis

Diagnosis malaria *falciparum* ditegakkan dengan menemukan parasit *P.falciparum* pada sediaan darah yang dipulas dengan Giemsa.

2.3 Plasmodium vivax

Kerajaan	: Eukariot
Filum	: Apicomplexa
Kelas	: Sconoidasida
Ordo	: Haemosporida
Famili	: Plasmodiidae
Genus	: Plasmodium
Spesies	: <i>Plasmodium vivax</i>

2.3.1 Hospes dan Nama Penyakit

Manusia hospes perantara parasit ini, sedangkan hospes definitif adalah nyamuk *anopheles* betina. *Plasmodium vivax* menyebabkan penyakit dan malaria *vivax* dapat juga disebut penyakit malaria tersiana.

2.3.2 Distribusi Geografik

Spesies *P.vivax* terdapat di daerah subtropik, dapat juga ditemukan di daerah dingin (Rusia), di daerah tropic Afrika, terutama di Afrika Barat, Spesies ini jarang ditemukan. Di Indonesia, spesies tersebut tersebar di seluruh kepulauan dan pada umumnya, di daerah endemic mempunyai frekuensi tertinggi di antara spesies yang lain.

2.3.3 Morfologi dan Siklus Hidup

Melalui tusukan nyamuk, *Anopheles* betina sporozoit dimasukkan melalui kulit ke peredaran darah perifer manusia. Setelah kira-kira ½ jam, sporozoit masuk ke dalam sel hati dan tumbuh menjadi skizon hati dan sebagian menjadi hipnozoit. Skizon hati berukuran 45 mikron dan membentuk kira-kira 10.000 merozoit. Skizon hati ini masih dalam daur praeritrosit atau daur eksoeritrosit primer yang

berkembang biaknya secara aseksual dan disebut skizogoni hati. Hipnozoit tetap istirahat dalam sel hati selama beberapa waktu (sampai kira-kira 3 bulan) sampai aktif kembali dan mulai dengan daur eksoeritrosit sekunder.

Merozoit dari skizon hati masuk ke peredaran darah menghinggapi eritrosit dan dimulai dengan daur eritrosit untuk pembiakan aseksual (skizogoni darah). Merozoit dalam eritrosit tumbuh menjadi trofozoit muda, berbentuk cincin yang besarnya kira-kira $\frac{1}{2}$ eritrosit. Hasil pulasan Giemsa, sitoplasmanya tampak berwarna biru, inti merah dengan vacuola yang besar. Eritrosit yang dihinggapi parasit *P.vivax* mengalami perubahan, yaitu menjadi besar, berwarna pucat, dan tampak titik-titik halus berwarna merah, yang bentuk dan besarnya sama dan disebut titik Schuffner. Trofozoit muda kemudian menjadi trofozoit stadium lanjut (trofozoit tua) yang sangat aktif sehingga sitoplasmanya tampak berbentuk *ameboid*. Pigmen dari parasit ini semakin nyata dan berwarna kuning tengguli. Skizon matang dari daur eritrosit mengandung 12-18 merozoit dan mengisi seluruh eritrosit dengan pigmen berkumpul di bagian tengah atau di pinggir.

Daur eritrosit pada *P.vivax* berlangsung 48 jam dan terjadi secara sinkron. Walaupun demikian, dalam darah tepi, dapat ditemukan semua stadium parasit dari daur eritrosit sehingga gambaran dalam sediaan darah tidak *uniform*, kecuali pada hari-hari permulaan serangan pertama. Setelah daur eritrosit berlangsung beberapa kali, sebagian merozoite yang tumbuh menjadi trofozoit dapat membentuk sel kelamin, yaitu makrogametosit dan mikrogametosit (gametogoni) yang berbentuk bulat atau lonjong. Kedua sel kelamin tersebut mengisi hampir seluruh eritrosit dan masih tampak titik Schuffner di sekitarnya. Makrogametosit (betina) mempunyai sitoplasma yang berwarna biru dengan inti kecil, padat, dan berwarna merah.

Mikrogametosit (jantan) biasanya bulat, sitoplasmanya berwarna pucat, biru kelabu dengan inti yang besar, pucat, dan difus. Inti biasanya terletak ditengah dan butir-butir pigmen, baik pada makrogametosit maupun mikrogametosit, jelas dan tersebar pada sitoplasma.

Dalam nyamuk, terjadi daur seksual (sporogoni) yang berlangsung selama 16 hari pada suhu 20°C dan 8-9 hari pada suhu 27°C. Perkembang biakan secara seksual tidak mungkin berlangsung di bawah 15°C. Ookista muda dalam nyamuk mempunyai 30-40 granula pigmen berwarna kuning tengguli dalam bentuk granula tanpa susunan khas.

2.3.4 Patologi dan Gejala Klinis

Masa tunas intrinsik biasanya berlangsung 12-17 hari, namun pada beberapa *strain*, *P.vivax* dapat berlangsung sampai 6-9 bulan atau mungkin lebih lama. Serangan pertama dimulai dengan sindrom prodromal sampai sakit kepala, sakit punggung, mual, dan malaise umum. Relaps dapat ringan atau tidak terjadi pada sindrom pronomal ini. Demam muncul tidak teratur pada 2-4 hari pertama, tetapi kemudian menjadi intermiten dengan perbedaan yang nyata pada pagi dan sore hari, suhu meninggi kemudian turun menjadi normal. Kurva demam pada permulaan penyakit tidak teratur karena beberapa kelompok (broad) parasit masing-masing mempunyai masa sporulasi tersendiri sehingga demam tidak teratur.

Akan tetapi, kurva demam menjadi teratur yaitu dengan periodisitas 48 jam. Serangan demam terjadi pada siang atau sore hari dan mulai dengan stadium menggigil, panas, dan berkeringat yang klasik. Suhu tubuh dapat mencapai 40,6°C atau lebih. Mual dan muntah serta herpes pada bibir dapat terjadi. Pusing, mengantuk atau gejala lain yang ditimbulkan oleh iritasi serebral dapat terjadi,

namun hanya berlangsung sementara. Anemia pada serangan pertama biasanya belum jelas atau tidak berat, namun pada malaria menahun menjadi jelas.

Limpa pada serangan pertama mulai membesar, dengan konsistensi lembek dan mulai teraba pada minggu kedua. Bila malaria menahun, limpa menjadi sangat besar, keras, dan kenyal. Trauma kecil seperti kecelakaan dapat menyebabkan rupture pada limpa yang membesar, namun hal tersebut jarang terjadi. Pada permulaan serangan pertama, jumlah parasite *P. vivax* kecil dalam bertambah besar. Kira-kira satu minggu setelah serangan pertama, stadium gametosit tampak dalam darah. Serangan tunggal yang tidak diberi pengobatan, dapat terjadi beberapa minggu dengan serangan demam yang berulang-ulang. Kira-kira 60% kasus yang tidak diberi pengobatan atau pengobatannya tidak adekuat, relaps timbul sebagai rekrudesensi.

2.3.5 Diagnosis

Diagnosis malaria vivax ditegakkan dengan menemukan parasit *P. vivax* pada sediaan darah yang dipulas dengan giemsa.

2.4 Hati

2.4.1 Anatomi Hati

Hati adalah kelenjar terbesar di dalam tubuh, yang terletak di bagian teratas dalam rongga abdomen sebelah kanan di bawah diafragma. Hati secara luas dilindungi iga-iga.

Hati terbagi dalam dua belahan utama, kanan dan kiri. Permukaan atas berbentuk cembung dan terletak dibawah diafragma, permukaan bawah tidak rata dan memperlihatkan lekukan, *fisura transversus*. Permukaannya dilintasi berbagai pembuluh darah yang masuk-keluar hati. *Fisura longitudinal* memisahkan belahan

kanan dan kiri di permukaan bawah, sedangkan *ligament falsiformis* melakukan hal yang sama di permukaan atas hati. Selanjutnya hati dibagi-bagi dalam empat belahan (kanan, kiri, kaudata, dan kuadrata). Dan setiap belahan atau lobus terdiri atas lobulus. Lobulus ini ini berbentuk polihedral (segibanyak) dan terdiri atas sel hati berbentuk kubus, dan cabang-cabang pembuluh darah diikat bersama oleh jaringan hati (Evelyn c.Pearce,2011)

2.4.2 Fungsi Hati

Fungsi hati bersangkutan dengan metabolisme tubuh, khususnya mengenai pengaruhnya atas makanan dan darah. Hati juga mengubah zat buangan dan bahan racun agar mudah untuk ekskresi ke dalam empedu dan urine.

1. *Fungsi glikogenik* Karena dirangsang kerja suatu enzim, sel hati menghasilkan glikogen (yaitu zat tepung hewani) dari konsentrasi glukosa yang diambil dari makanan hidrat karbon. Zat ini disimpan sementara oleh sel hati dan diubah kembali menjadi glukosa oleh kerja enzim bila diperlukan jaringan tubuh. Karena fungsi ini, hati membantu supaya kadar gula yang normal dalam darah, yaitu 80-90 mg glucose setiap 100 ccm darah,dapat dipertahankan. Akan tetapi, fungsi ini dikendalikan sekresi dari pancreas, yaitu insulin. Hati juga dapat mengubah asam amino menjadi glukosa.

2. *Sekresi empedu.* Beberapa unsur susunan empedu, misalnya pigmen empedu, garam empedu, dibuat dalam hati, unsur lain, misalnya pigmen empedu, dibentuk di dalam sistem retikulo-endotelium dan dialirkan ke dalam empedu oleh hati.

3. *Pembentukan ureum.* Hati menerima asam amino yang diabsorpsi darah. Di dalam hati terjadi dearminasi oleh sel artinya nitrogen dipisahkan dari bagian asam

amino dan ammonia diubah menjadi ureum. Ureum dapat dikeluarkan dari darah oleh ginjal dan diekskresikan ke dalam urine.

4. *Kerja atas lemak.* Hati menyiapkan lemak untuk pemecahan terakhir menjadi hasil akhir asam karbonat dan air. Garam empedu yang dihasilkan hati adalah penting untuk pencernaan dan absorpsi lemak. Kekurangan garam empedu mengurangi absorpsi lemak dan karenanya dapat berjalan tanpa perubahan masuk feses seperti yang terjadi pada beberapa gangguan pencernaan pada anak-anak kecil, pada penyakit seliak, seriawan tropic, dan gangguan tertentu pada pankreas.

5. *Pertahanan suhu tubuh.* Hati membantu mempertahankan suhu tubuh sebab luasnya organ itu dan banyaknya kegiatan metabolik yang berlangsung mengakibatkan darah yang mengalir melalui organ itu naik suhunya (Evelyn C.Pearce,2011).

2.4.3 Uji Fungsi Hati

Hati merupakan organ yang luar biasa, memiliki berbagai fungsi. Jika ingin sempurna, sulit untuk memeriksa semua fungsi hati hanya dengan menggunakan satu jenis pemeriksaan. Tidak jarang istilah “uji fungsi hati” dipergunakan untuk merujuk pada serangkaian pemeriksaan yang meliputi pemeriksaan berikut ini :

1. Aspartat aminotransferase (AST)
2. Alanin aminotransferase (ALT)
3. Alkali fosfatase (ALP)
4. Gama-glutamyltransferase (GGT)
5. Bilirubin
6. Albumin
7. Masa protombin (PT) (Samir P.Desai,2016)

2.4.4 Enzim

Enzim adalah molekul protein yang mengatalisis reaksi kimia tanpa mengalami perubahan secara kimiawi. Enzim mengatur metabolisme dengan ikut serta pada hampir semua fungsi sel. Setiap enzim bersifat spesifik bagi substrat yang diubahnya menjadi suatu produk tertentu. Pada dasarnya, terdapat ribuan enzim yang berlainan, tetapi hanya beberapa yang secara rutin diperiksa untuk diagnosis klinis.

Karena enzim terutama terdapat di dalam sel, adanya peningkatan jumlah suatu enzim dalam serum atau plasma umumnya merupakan konsekuensi dari cedera sel sehingga molekul-molekul intrasel dapat lolos keluar. Dengan demikian, jumlah enzim yang sangat berlebihan dalam serum digunakan secara klinis sebagai bukti adanya kerusakan organ. Enzim-enzim sel yang dibebaskan ke dalam sirkulasi tidak memiliki fungsi fisiologik disana dan secara bertahap dibersihkan melalui rute ekskresi normal.

Kunci pada enzimologi diagnostik adalah keterkaitan suatu enzim dengan organ yang mengandung sel-sel yang kaya akan enzim tersebut. Contoh-contoh keterkaitan organ tersebut adalah amilase dengan pankreas dan ALT (SGPT) (Ronald A.Sacher,2012).

Pada dasarnya, enzim plasma dapat dibagi dalam dua kelompok besar. Pertama ialah enzim yang bekerja atau fungsional dalam plasma. Kelompok kedua ialah enzim yang tidak bekerja di dalam plasma atau tidak fungsional dalam plasma, namun mungkin terlacak di tempat tersebut.

Enzim kelompok pertama, yaitu enzim yang bekerja atau fungsional di dalam plasma ialah enzim-enzim ekstrasel yang memang sengaja disekresikan oleh

sel-sel pembuatnya ke dalam aliran darah dan bekerja ditempat tersebut apabila diperlukan. Enzim fungsional di dalam plasma atau darah ialah enzim atau faktor penggumpalan darah atau fibrinolisis, enzim yang menjadi komponen komponen, enzim sistem kinin, lipase lipoprotein, dan enzim sistem renin-EKA-angiotensinase.

Enzim kelompok kedua ialah enzim yang dengan pasti diketahui tidak bekerja di dalam plasma, namun ada ditempat tersebut. Kelompok enzim ini masih dapat dibagi lagi menjadi enzim ekstrasel dan enzim intrasel. Enzim ekstrasel yang tidak berfungsi di dalam plasma ini umumnya ialah enzim- enzim saluran cerna yang terutama berasal dari kelenjar pankreas, walaupun mungkin juga ada yang berasal dari lambung atau kelenjar liur (Dr.H.M.Sadikin,2012).

2.5 Transaminase

2.5.1 Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT)

Serum Glutamic Pyruvic transaminase (SGPT) atau *Alanine Aminotransferase* (ALT) merupakan enzim yang banyak didistribusikan pada jaringan tubuh manusia dengan konsentrasi tinggi terdapat pada hati. Oleh sebab itu, enzim ini lebih spesifik jika dibandingkan SGOT.

Aplikasi klinis SGPT sama terbatasnya dengan SGOT dalam menentukan gangguan hati. Peningkatan aktivitas SGPT ditemukan pada kelainan hepatoseluler dibandingkan pada gangguan obstruksi ekstrahepatik dan intrahepatic. Pada kondisi peradangan akut hati, SGPT lebih tinggi dibandingkan SGOT dan cenderung tetap tinggi dalam waktu lama karena waktu paruh SGPT lebih lama dalam serum, sekitar

16 sampai 24 jam. Pada kasus AMI, aktifitas SGPT tetap normal karena aktifitas dalam jaringan jantung sangat sedikit.

Aktivitas SGPT sering dibandingkan dengan SGOT untuk tujuan diagnostik dalam membantu menentukan sumber SGOT yang tinggi dan untuk mendeteksi keterlibatan hati dengan infark miokard. SGPT meningkat lebih khas daripada SGOT pada kasus nekrosis hati dan hepatitis akut, sedangkan SGOT meningkat lebih khas pada AMI, sirosis, kanker hati, hepatitis kronis dan kongesti hati (Gilang Nugraha,2018).

2.5.2 Serum Glutamic oxaloacetate Transaminase (SGOT)

Serum Glutamic Oxaloacetat transaminase (SGOT) atau Aspartate Aminotransferase (AST), merupakan enzim yang terdistribusi secara luas di jaringan tubuh manusia. Konsentrasi tertinggi ditemukan dalam otot jantung, hati dan otot rangka, dengan jumlah paling sedikit ditemukan pada ginjal, pankreas dan eritrosit.

Penggunaan klinis pemeriksaan SGOT sangat terbatas, pada peningkatan kadar SGOT yang tinggi ditemukan pada kasus infark miokardium akut (*acute myocardial infarction*,AMI) dan gangguan hepatoseluler. Pada kasus AMI, terjadi peningkatan kadar SGOT setelah 6-8 jam setelah terjadi infark, memuncak pada 24 jam dan kembali normal setelah 5 hari. Namun,karena keberadaan enzim yang tersebar, kadar SGOT tidak berguna dalam diagnosis AMI dan diagnosis AMI dapat ditunjang dengan pemeriksaan kadar enzim-jantung lain seperti kretinin kinase (creatine kinase,CK), laktat dehydrogenase (lactate dehydrogenase, LDH). Pada kasus penyakit hati, kadar serum meningkat 10 kali atau lebih, dan tetap dalam waktu yang lama.

Terdapat dua fraksi isoenzim SGOT, enzim tersebut terletak dalam sitoplasma sel dan mitokondria, konsentrasi intraseluler SGOT sekitar 7000 kali lebih tinggi dibandingkan konsentrasi ekstraseluler (Gilang Nugraha,2018).

Tabel 2.1 Perbedaan Karakteristik Aminotransferase Pada SGOT dan SGPT

Karakteristik	SGOT (AST)	SGPT (ALT)
Terdapat di jaringan selain hati	Lebih banyak di jantung dibandingkan di hati, juga otot rangka, ginjal dan otak	Konsentrasinya relatif rendah di jaringan lain
Lokasi di hepatosit	Mitokondria dan sitoplasma	Hanya sitoplasma
Rentang rujukan dalam darah orang dewasa	10 – 40 U/I	5 – 35 U/I
Waktu paruh dalam darah	12 – 22 jam	35 – 57 jam
Perubahan pada kerusakan inflamatorik akut	Sensitif sedang	Sangat sensitive
Perubahan pada neoplasma primer atau sekunder	Meningkat secara bermakna	Peningkatan sedang atau tidak ada peningkatan
Perubahan pada sirosis	Meningkat sedang	Meningkat ringan atau sedang
Perubahan pada infark miokardium	Meningkat secara bermakna	Meningkat ringan atau sedang

(Ronald A.sacher,Richard A.Mc Pherson,2012).

2.8 Hubungan SGOT dan SGPT Dengan Penyakit Malaria

Enzym transaminase meliputi *enzim alanine transaminase* (ALT) atau SGPT dan *aspartate transaminase* (AST) atau SGOT. Pengukuran aktivitas SGPT dan SGOT serum dapat menunjukkan kelainan sel hati tertentu, meskipun merupakan bukan uji fungsi hati sebenarnya pengukuran aktivitas enzim ini tetap diakui sebagai uji fungsi hati.

Sel-sel hati (hepatosit) apabila mengalami cedera cenderung membebaskan enzim aminotransferase (SGOT dan SGPT), enzim yang secara normal berada di dalam sel (intra sel) masuk ke dalam aliran darah dan akan terukur melalui pemeriksaan laboratorium (Sosrosumiharjo,2012). Enzim SGOT dikeluarkan ke

sirkulasi apabila terjadi kerusakan atau kematian sel. Tingginya kadar enzim ini berhubungan langsung dengan jumlah kerusakan sel. Kerusakan sel akan diikuti dengan peningkatan kadar SGOT dalam 12 jam dan tetap meningkat selama 5 hari (Sulaiman,2012).

Beberapa penelitian di Negara endemis seperti India dan Nigeria menunjukkan bahwa disfungsi hati adalah gambaran klinis malaria, kadar SGOT dan SGPT penderita malaria meningkat secara bermakna dibandingkan dengan kelompok control (Ogbadoyi EO and Tsado RD,2009;Shahnaz Shah et al,2007) juga membuktikan dalam penelitiannya di India bahwa peningkatan transaminase (SGOT dan SGPT) merupakan salah satu cara untuk menegakkan diagnosa Hepatopati Malaria.

Aktivitas enzim SGOT dan SGPT pada penderita malaria falcifarum dan malaria vivax terdapat perbedaan, hal ini dimungkinkan karena pada malaria falcifarum dan malaria vivax memiliki siklus hidup yang berbeda. Bila nyamuk anopheles mengandung parasit malaria menusuk hospes, sporozoit masuk ke aliran darah,dalam waktu $\pm \frac{1}{2}$ - 1 jam sporozoit tiba di hati dan segera menginfeksi sel hati. Di sel hati sporozoit mengalami reproduksi aseksual yang disebut sebagai proses skizogoni atau proses pemisahan. Tahap skizogoni praeritrositik berlangsung selama 8 hari pada malaria vivax,dan 6 hari pada malaria falcifarum.

Jumlah merozoit malaria falcifarum yang berasal dari skizon matang kurang lebih 40.000 merozoit, pada malaria vivax membentuk kira-kira 10.000 merozoit. Siklus preeritrositik dalam jaringan hati pada malaria falcifarum hanya berlangsung satu kali, sedangkan pada malaria vivax sporozoit masuk ke dalam sel hati dan

tumbuh menjadi skizon hati yang sebagian menjadi hipnozoit, dan dapat menimbulkan kekambuhan jika daya tahan tubuh menurun (Surontou,2014).

Akhir fase praeritrosit skizon akan mengalami pecah, lalu merozoit keluar dan masuk ke dalam peredaran darah. Sebagian besar merozoit menyerang eritrosit yang berada di sinusoid hati. Saat sel hati cedera, enzim yang banyak ditemukan di sel parenkim hati akan dilepaskan ke dalam peredaran darah sehingga terjadi peningkatan enzim aminotransferase di dalam darah (Sutanto,2009).

Malaria falcifarum dapat menginfeksi semua kelompok usia dengan beberapa komplikasi sistemik yang bervariasi pada kelompok usia yang berbeda. Hepatopati merupakan salah satu komplikasi malaria falcifarum. Hepatopati malaria dikaitkan dengan kejadian komplikasi yang lebih tinggi seperti gagal ginjal, syok, sindrom gangguan pernapasan akut dan hipoglikemia (Rama Prakasha et al,2012).

Aktivitas enzim SGOT biasanya sedikit meningkat pada awal penyakit dan meningkat tajam selama fase paling akut. Peningkatan enzim SGOT juga bergantung pada saat waktu pengambilan sampel, yang menunjukkan peningkatan keparahan penyakit dan kerusakan jaringan, SGOT yang menurun menunjukkan pemulihan penyakit dan perbaikan jaringan. Kadar yang rendah sampai menengah, 2 sampai 5 kali nilai normal terjadi pada saat yang sama selama kondisi atau penyakit sebelumnya atau mungkin menunjukkan anemia hemolitik, tumor hati yang bermetastasis, pankreatik akut, emboli paru, perlemakan hati (Kowalak,2010).