

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Landasan Teori**

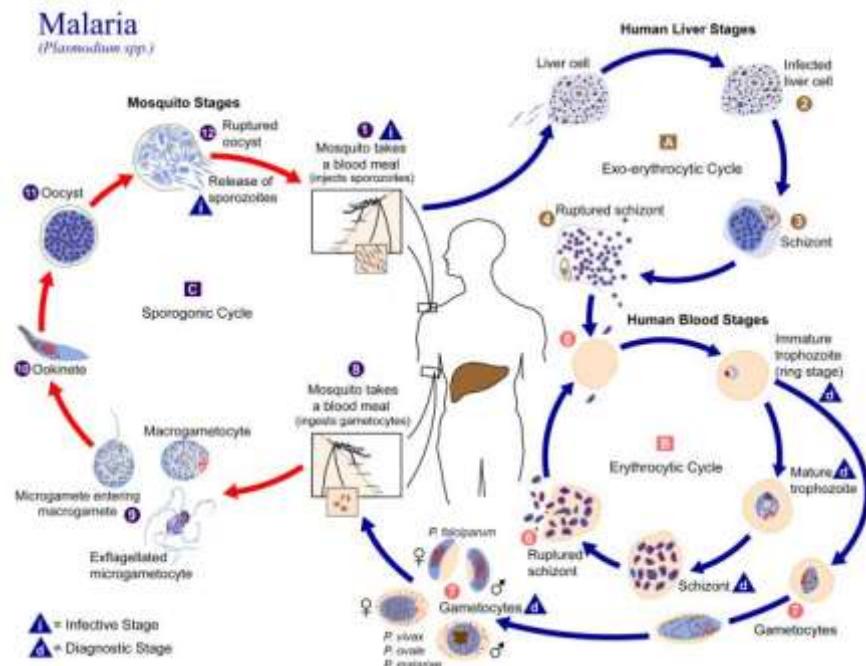
##### **1. Malaria**

###### **a. Definisi**

Malaria adalah sebuah kondisi yang disebabkan oleh infeksi parasit *Plasmodium* sp., di mana penularannya terjadi melalui gigitan nyamuk betina dari spesies *Anopheles* yang telah terinfeksi. Ketika nyamuk menggigit, air liurnya mengandung tahap infeksi yang dikenal sebagai sporozoid (Afdhal et al., 2014). Parasit ini melakukan proses reproduksi di dalam tubuh nyamuk *Anopheles*. Parasit malaria akan memasuki aliran darah korban melalui air liur nyamuk saat nyamuk tersebut menggigit manusia yang belum terinfeksi malaria (Fitriany & Sabiq, 2018).

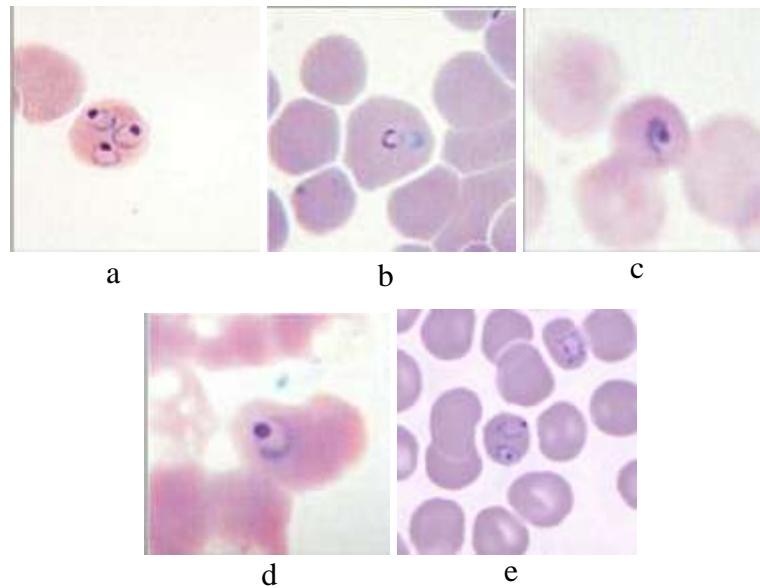
###### **b. Etiologi**

Parasit malaria memiliki siklus hidup yang kompleks, untuk kelangsungan hidupnya parasit tersebut membutuhkan *host* (tempatnya menumpang hidup) baik pada manusia maupun nyamuk, yaitu nyamuk *Anopheles*. Sebagaimana makhluk hidup lainnya, plasmodium juga melakukan proses kehidupan yang meliputi metabolisme (pertukaran zat), pertumbuhan, pergerakkan, berkembang biak dan mempunyai reaksi terhadap rangsangan (Rusjdi, 2015).



Gambar 1. Alur Penularan *Plasmodium* (WHO, 2022)

Ada empat jenis spesies parasit malaria di dunia yang dapat menginfeksi sel darah merah manusia yaitu, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* (Mau & Mulatsih, 2017). Masing-masing *Plasmodium* sp. mempunyai morfologi, gambaran khas dalam darah dan waktu siklus yang berbeda. Namun beberapa studi baru menemukan suatu spesies *Plasmodium* sp. baru yang dapat menginfeksi malaria yaitu *Plasmodium knowlesi*. *P. knowlesi* pertama kali ditemukan di Malaysia pada primata. Di Indonesia, jenis ini telah ditemukan di daerah Kalimantan Selatan (Asmara, 2019).



Gambar 2. Perbedaan Tipe Malaria *Ring Form Stage* (a) *P. falcifarum* (b) *Ps. vivax* (c) *P. malariae* (d) *P. Ovale* (e) *P. Knowlesi* (Shambhu et al., 2022 ; Asmara, 2019)

### c. Epidemiologi

Menurut *World Malaria Report* tahun 2022, berdasarkan pada informasi yang diterima dari 84 negara endemik malaria di seluruh wilayah *World Health Organization* (WHO) diperkirakan ada 619.000 kematian akibat malaria secara global pada tahun 2021 dibandingkan dengan 625.000 pada tahun pertama pandemi. Pada tahun 2019, sebelum pandemi melanda, jumlah kematian mencapai 568.000. Kasus malaria terus meningkat antara tahun 2020 dan 2021, tetapi pada tingkat yang lebih lambat dibandingkan periode 2019 hingga 2020. Penghitungan global kasus malaria mencapai 247 juta di 2021 dibandingkan dengan 245 juta pada 2020 dan 232 juta pada 2019 (WHO, 2022).

Sebagian besar daerah di Indonesia masih merupakan daerah endemik infeksi malaria, Indonesia bagian timur seperti Papua, Maluku, Nusa Tenggara, Sulawesi, Kalimantan dan bahkan beberapa daerah di Sumatra seperti Lampung, Bengkulu, Riau. Pada tahun 2021, sebanyak 67,5% kabupaten/kota di Indonesia atau sebanyak 347 kabupaten/kota telah berstatus bebas malaria. Jumlah kabupaten/kota dengan status bebas malaria pada tahun 2021 lebih tinggi dibandingkan tahun 2020 yang sebesar 318 kabupaten/kota (Kemenkes RI, 2022). Di daerah Jawa dan Bali walaupun endemisitas sudah sangat rendah, masih sering dijumpai letusan kasus malaria, dan tentu saja hal ini disebabkan mudahnya transportasi untuk mobilisasi penduduk, sehingga sering menyebabkan timbulnya malaria impor (Natalia, 2015).

Provinsi Papua Barat terdiri dari 12 kabupaten/kota dan kabupaten Manokwari merupakan salah satu diantaranya dimana *Annual Parasite Incidence* (API) penderita positif malaria yaitu sebesar 22,88% atau mencapai 4.284 kasus pada tahun 2018, menurut data dari Dinas Kesehatan Kabupaten Manokwari (Riskeidas, 2018).

Malaria disebabkan oleh *Plasmodium* yang hidup dan berkembang biak dalam sel darah merah manusia. Malaria dapat menyerang semua orang baik laki-laki maupun perempuan pada semua golongan umur dari bayi, anak-anak dan orang dewasa. Daerah endemis malaria pada umumnya adalah desa- desa terpencil dengan kondisi lingkungan yang tidak baik, akses pelayanan kesehatan yang kurang, tingkat pendidikan

dan sosial ekonomi masyarakat yang rendah, serta buruknya perilaku masyarakat terhadap kebiasaan hidup sehat (Suryadi, 2012).



Gambar 3. Peta Endemisitas Malaria Tahun 2021(Kemenkes RI, 2022)

#### d. Patogenesis

Patogenesis malaria akibat dari interaksi kompleks antara parasit, inang dan lingkungan. Patogenesis lebih ditekankan pada terjadinya peningkatan permeabilitas pembuluh darah daripada koagulasi intravaskuler. Oleh karena skizogoni menyebabkan kerusakan eritrosit maka akan terjadi anemia. Beratnya anemia tidak sebanding dengan parasitemia menunjukkan adanya kelainan eritrosit selain yang mengandung parasit. Hal ini diduga akibat adanya toksin malaria yang menyebabkan gangguan fungsi eritrosit dan sebagian eritrosit pecah melalui limpa sehingga parasit keluar. Limpa mengalami pembesaran dan pembendungan serta pigmentasi sehingga mudah pecah. Dalam limpa dijumpai banyak parasit dalam makrofag dan sering terjadi

fagositosis dari eritrosit yang terinfeksi maupun yang tidak terinfeksi (Fitriany & Sabiq, 2018).

Patogenesis malaria berat sangat kompleks, melibatkan faktor parasit, faktor pejamu, dan faktor sosial lingkungan. Ketiga faktor tersebut saling terkait satu sama lain, dan menentukan manifestasi klinis malaria yang bervariasi mulai dari yang paling ringan (asimptomatik) hingga yang paling berat yakni malaria dengan komplikasi gagal organ (Autino *et al.*, 2012)

#### e. Gejala Klinis

Masa tunas atau inkubasi penyakit ini dapat beberapa hari sampai beberapa bulan yang kemudian muncul tanda dan gejala yaitu demam, menggigil, linu atau nyeri persendian kadang sampai muntah, anemia, hati dan limpa membesar, urine keruh pekat dan mengalami kekejangan. tanda yang klasik adalah perasaan yang tiba-tiba kedinginan dan kaku kemudian muncul demam serta banyak keringat setelah 4 – 6 jam (Zulkarnain, 2019). Masa inkubasi intrinsik berbeda setiap spesiesnya, yaitu:

- 1) *Plasmodium falciparum* : 9-14 hari
- 2) *Plasmodium vivax* : 12-17 hari
- 3) *Plasmodium malariae* : 18-40 hari
- 4) *Plasmodium ovale* : 16-18 hari

Gejala klasik yang umum terdiri dari tiga stadium (trias malaria) yaitu:

1) Stadium dingin (*Cold stage*)

Stadium ini berlangsung + 15 menit sampai dengan 1 jam. Dimulai dengan menggigil dan perasaan sangat dingin, gigi gemeretak, nadi cepat tetapi lemah, bibir dan jari-jari pucat kebiru-biruan (sianotik), kulit kering dan terkadang disertai muntah.

2) Stadium demam (*Hot stage*)

Stadium ini berlangsung + 2 – 4 jam. Penderita merasa kepanasan. Muka merah, kulit kering, sakit kepala dan sering kali muntah. Nadi menjadi kuat kembali, merasa sangat haus dan suhu tubuh dapat meningkat hingga  $41^{\circ}\text{C}$  atau lebih. Pada anak-anak, suhu tubuh yang sangat tinggi dapat menimbulkan kejang-kejang.

3) Stadium berkeringat (*Sweating stage*)

Stadium ini berlangsung + 2 – 4 jam. Penderita berkeringat sangat banyak. Suhu tubuh kembali turun, kadang-kadang sampai di bawah normal. Setelah itu biasanya penderita beristirahat hingga tertidur. Setelah bangun tidur penderita merasa lemah tetapi tidak ada gejala lain sehingga dapat kembali melakukan kegiatan sehari-hari.

Gejala klasik (trias malaria) berlangsung selama 6 – 10 jam, biasanya dialami oleh penderita yang berasal dari daerah non endemis malaria, penderita yang belum mempunyai kekebalan (Fitriany & Sabiq, 2018).

#### f. Diagnosis

Seseorang yang menunjukkan gejala malaria, maka anamnesa akan diarahkan pada pertanyaan: apakah penderita berada ditempat tinggal dengan kasus malaria atau baru saja bepergian ke daerah lain dengan banyaknya kasus malaria. Setelah itu, akan dilakukan pemeriksaan fisik dan pemeriksaan darah. Pemeriksaan darah untuk mendiagnosa malaria meliputi tes diagnostik cepat malaria yaitu *Rapid Diagnostic Test* (RDT) malaria yang memiliki sensitivitas yang bervariasi antara 26-74% dan bahkan lebih rendah sekitar 0-45% bila jumlah parasit kurang dari 1000 / $\mu$ L (13) dan pemeriksaan darah penderita di bawah mikroskop (Roswati, 2012). Tujuan pemeriksaan darah di bawah mikroskop adalah untuk mendeteksi parasit penyebab malaria dan mengetahui jenis malarianya. Perlu diketahui, pengambilan sampel darah dapat dilakukan lebih dari sekali dan menunggu waktu demam muncul (Sillehu & Utami, 2018).

Pada pemeriksaan darah tepi terkadang parasit malaria sukar ditemukan karena penderita telah atau sedang mendapatkan pengobatan antimalaria. Darah tepi diperiksa secara mikroskopis dengan tetes tebal (*thick-smear*) atau dengan apusan darah (*thin-smear*). Pemeriksaan mikroskopis tidak hanya menghasilkan diagnosis malaria yang akurat ketika dilakukan dengan baik, tetapi juga memungkinkan untuk mengetahui jumlah parasit malaria dan jenis parasit yang menginfeksi (Kemenkes RI, 2020).

## 2. Leukosit

### a. Definisi

Leukosit merupakan sel darah putih yang diproduksi oleh jaringan hemopoetik untuk jenis bergranula (polimorfonuklear) dan jaringan limpatik untuk jenis yang tak bergranula (mononuklear). Leukosit berfungsi dalam sistem pertahanan tubuh terhadap infeksi (benda asing mikroorganisme dan jaringan asing). Tugasnya melindungi tubuh agar tahan menghadapi serangan kuman, virus, bakteri atau sejenisnya. Jika sel darah terserang hal inilah yang menyebabkan leukosit dapat meninggi (Wulandari *et al.*, 2014).

Leukosit paling sedikit dalam tubuh jumlahnya sekitar 4.000-10.000/ $\mu$ l. Jumlah leukosit dapat berubah-ubah dari waktu ke waktu, sesuai dengan jumlah benda asing yang dihadapi dalam batas-batas yang masih dapat ditoleransi tubuh tanpa menimbulkan gangguan fungsi (Rinawati & Reza, 2016).

### b. Karakteristik Umum Leukosit

Leukosit atau biasa disebut sel darah putih adalah sel berinti dalam darah. Leukosit tampak seperti benda bulat yang biasanya berbutir halus. Leukosit ini mempunyai inti, granuler, berukuran kira-kira 1,5-2 kali eritrosit (Darmayani *et al.*, 2018).

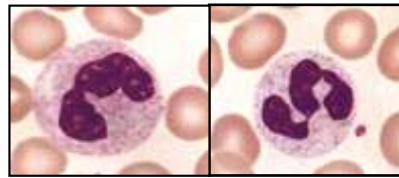
Leukosit terdiri atas limfosit, monosit, basofil, neutrofil/heterofil dan eosinofil. Leukosit terdiri dari 2 kategori yaitu granulosit dan agranulosit.

- 1) Granulosit, merupakan sel darah putih yang di dalam sitoplasmanyanya terdapat granula-granula. Granula-granula ini mempunyai perbedaan kemampuan mengikat warna misalnya pada eosinofil mempunyai granula berwarna merah terang, basofil berwarna biru dan neutrofil berwarna ungu pucat.
- 2) Agranulosit, merupakan bagian dari sel darah putih dimana mempunyai inti sel satu lobus dan sitoplasmanyanya tidak bergranula. Leukosit yang termasuk agranulosit adalah limfosit, dan monosit (Annisa, 2021).

### c. Jenis Leukosit

- 1) Neutrofil

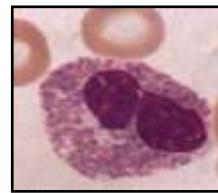
Neutrofil memiliki ukuran kurang lebih 14  $\mu\text{m}$ , granulanya berbentuk seperti butiran halus tipis dengan sifat netral sehingga terjadi percampuran warna asam (eosin) dan warna basa (metilen biru), sedang pada granula menghasilkan warna ungu atau merah muda yang samar. Neutrofil adalah jenis sel leukosit yang paling banyak ditemui yaitu sekitar 50-70% diantara sel leukosit yang lain. (Sirait, 2020). Terdapat dua macam neutrofil yaitu neutrofil batang dan neutrofil segmen perbedaan kedua neutrofil tersebut terletak pada bentuk intinya yang berbeda sedangkan ciri-ciri lainnya sama. Neutrofil batang merupakan bentuk muda dari neutrofil segmen (Annisa, 2021).



Gambar 4. Sel Neutrofil (Arif, 2015)

## 2) Eosinofil

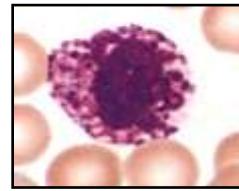
Eosinofil merupakan salah satu jenis leukosit memiliki nilai normal dalam tubuh sekitar 1-3%, sel-sel ini mirip dengan neutrofil tetapi ukuran eosinofil mencapai kurang lebih  $16 \mu\text{m}$  dengan granula sitoplasmanya yang bersifat eosinofilik sehingga dengan pengecatan giemsa akan berwarna merah karena akan mengikat zat warna eosin, ukuran granula sama besar. Nukleus jarang terdapat lebih dari tiga lobus (Annisyah, 2021).



Gambar 5. Sel Eosinofil (Arif, 2015)

## 3) Basofil

Basofil merupakan jenis leukosit yang paling sedikit jumlahnya dalam tubuh yaitu 0-1%. Sel ini memiliki ukuran sekitar kurang lebih  $14 \mu\text{m}$ , granulanya memiliki ukuran yang bervariasi dan tidak teratur hingga menutupi nukleus yang bersifat basofilik sehingga berwarna gelap jika dilakukan pewarnaan giemsa (Sirait, 2020).



Gambar 6. Sel Basofil (Arif, 2015)

#### 4) Limfosit

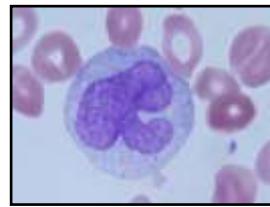
Limfosit merupakan salah satu jenis leukosit yang berbentuk bulat dengan ukuran kurang lebih  $12 \mu\text{m}$ . Sel ini kompeten secara imunologik karena kemampuannya membantu fagosit dan nilai normal dalam tubuh 20-40%. Sebagai imunosit, limfosit memiliki kemampuan spesifikasi antigen dan ingatan imunologik (Mau & Mulatsih, 2017).



Gambar 7. Sel Limfosit (Arif, 2015)

#### 5) Monosit

Monosit merupakan jenis leukosit yang memiliki ukuran paling besar yaitu sekitar  $18 \mu\text{m}$ , inti padat dan berlekuk seperti ginjal atau bulat seperti telur, masa hidup 20–40 jam dalam sirkulasi. Nilai normal dalam tubuh manusia 2-8% dari jumlah leukosit. Peningkatan monosit terjadi pada infeksi virus, dan bakteri (Sirait, 2020).



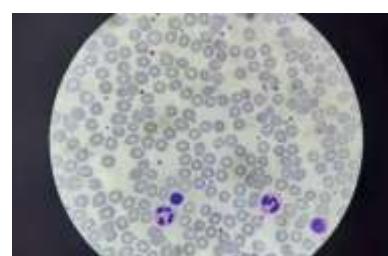
Gambar 8. Sel Monosit (Arif, 2015)

#### d. Pemeriksaan Sel Leukosit

##### 1. Metode Konvensional

###### a) Hitung jenis leukosit (*leukocyte differential count*)

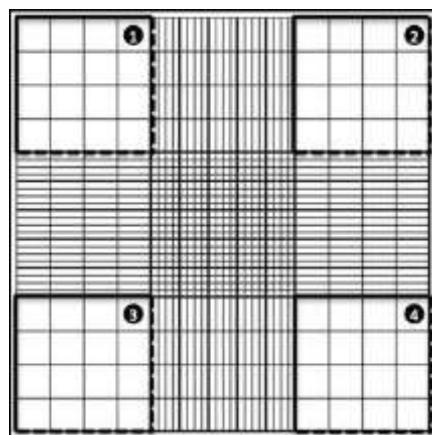
Bertujuan untuk menghitung presentase jenis-jenis leukosit didalam darah Hitung jenis lekosit biasanya dilakukan pada sediaan apus yang dibuat pada kaca objek dengan pewarnaan tertentu. Sediaan apus yang dibuat dan dipulas dengan baik merupakan mutlak untuk mendapatkan hasil pemeriksaan yang baik (Arif, 2015). Dalam keadaan normal lekosit yang dapat dijumpai Basofil, Eosinofil, Netrofil batang, Netrofil segmen, Limfosit, dan Monosit. Keenam jenis sel tersebut berbeda dalam ukuran, bentuk, inti, warna sitoplasma serta granula di dalamnya (Gita & Mardina, 2019).



Gambar 9. SADT Hitung Jenis Leukosit Pada Perbesaran 100x

b) Hitung Jumlah Leukosit

Pemeriksaan Jumlah leukosit dapat dihitung secara manual dengan menggunakan kamar hitung “*Improve Neubauer*”. Prinsip pemeriksaan ini yaitu darah diencerkan dengan larutan asam lemak, sel-sel eritrosit akan mengalami hemolisis serta darah menjadi lebih encer sehingga sel-sel lekosit lebih mudah dihitung (Gita & Mardina, 2019).



Gambar 10. Kamar Hitung Improved Neubauer (Arif, 2015)

## 2. Metode Automatik

Pada saat ini juga untuk perhitungan jumlah dan jenis leukosit dapat dilakukan secara otomatis dengan *hematology analyzer*. *Hematology analyzer* salah satu alat laboratorium yang berfungsi untuk pengukuran dan pemeriksaan sel darah dalam sampel darah. Alat HA dapat menghitung sampai ribuan leukosit. Prinsip dari *hematology analyzer* menghitung partikel elektron melalui pembauran cahaya. Kelebihan penggunaan metode

automatis yaitu lebih teliti dan bisa mendapatkan hasil yang lebih cepat, akan tetapi penggunaan alat HA memiliki kekurangan selain biayanya pun yang relatif lebih mahal, alat ini juga memiliki beberapa kekurangan seperti dalam hal menghitung sel - sel abnormal.

Seperti dalam pemeriksaan hitung jumlah sel, bisa saja nilai dari hasil hitung leukosit atau trombosit bisa saja rendah karena ada beberapa sel yang tidak terhitung dikarenakan sel tersebut memiliki bentuk yang abnormal. (Nair, 2019). Untuk menjamin ketelitian dan ketepatan pemeriksaan laboratorium, maka perlu dilakukan *quality control*, untuk menjamin hasil pemeriksaan laboratorium, mengetahui dan meminimalkan penyimpangan serta mengetahui sumber dari penyimpangan. Pelayanan yang cepat dan tepat serta mempunyai keakurasi yang baik merupakan suatu bentuk pelayanan yang bermutu, diperlukan suatu tatanan atau cara yang menjamin mutu pelayanan laboratorium secara keseluruhan pelayanan (Jemani & Kurniawan, 2019).



Gambar 11. Alat *Hematology Analyzer* (Ginting, 2016)

### e. Perubahan Leukosit pada Infeksi Malaria

Respon imun tubuh manusia akibat infeksi malaria sangat kompleks karena melibatkan hampir seluruh komponen sistem imun, yaitu imunitas spesifik maupun imunitas non spesifik dan imunitas seluler maupun imunitas humorai. Berbagai infeksi parasit menghasilkan antibodi yang merupakan pertahanan tubuh hospes, pada stimulasi antigenik menghasilkan pembentukan kompleks imun terhadap infeksi malaria (Adu-Gyasi *et al.*, 2012).

Penderita malaria akan mengalami beberapa perubahan pada jeni-jenis leukosit.

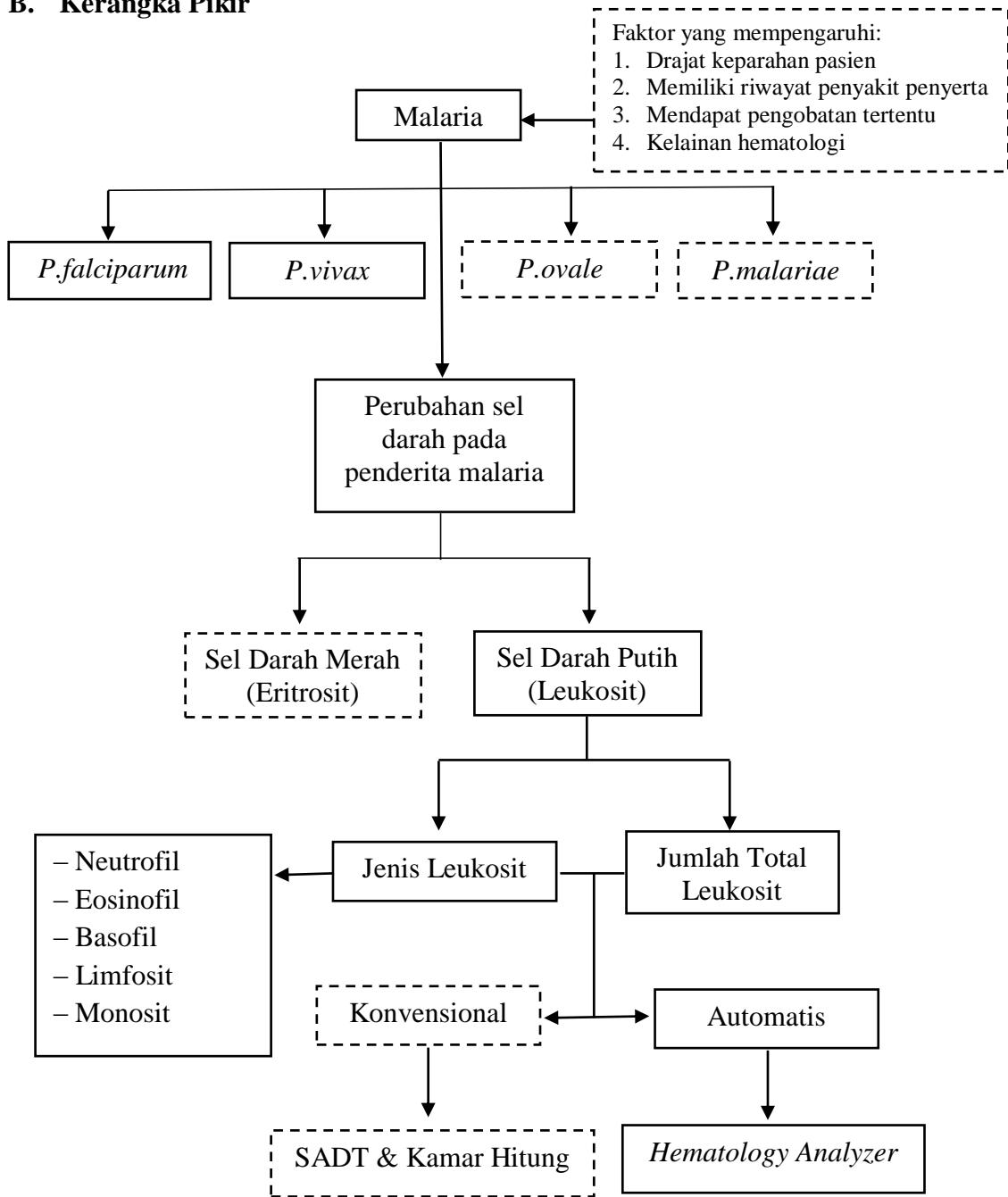
- 1) Eosinopenia (jumlah eosinofil di bawah nilai normal) awal disebabkan oleh respon Th1 dan *rebound* eosinofilia yang terjadi setelah pemulihan disebabkan oleh respon Th2 yang akhirnya mengambil alih sebagai respon protektif terhadap aktivitas berlebihan dari respon Th1 pro-inflamasi. Eksperimen in vitro telah menunjukkan bahwa produk eosinofil menghambat pertumbuhan *P. falciparum* (Kini & Chandrashekhar, 2016).
- 2) Peningkatan limfosit merupakan tanda semakin ganasnya parasit dalam tumbuh penderita kompleksnya respon imun terhadap infeksi parasit tampak jelas pada infeksi malaria, karena respon imun pada setiap stadium sangat khas dalam siklus hidup malaria atau dapat disebabkan karena penderita berada di stadium aseksual fase tropozoit lanjut, selain itu pada penderita malaria akan mengalami

peningkatan leukosit jenis monosit (Annisa, 2021). Selain antibodi mekanisme pertahanan memerlukan sel T dan makrofag yang efektif menghancurkan Plasmodium. (Mading & Yunarko, 2014).

- 3) Peningkatan jumlah jenis monosit atau suatu keadaan dimana jumlah monosit lebih tinggi dari batas normal (monositosis). Monositosis merupakan hiperplasia retikulo-endotel yang disebabkan oleh parasit yang secara klinis terbukti dalam bentuk hepato-splenomegali dan respon monosit cepat dan berhubungan dengan prognosis yang lebih baik. Peningkatan monosit merupakan tanda dari infeksi sedang berlangsung (Tobón-Castaño *et al.*, 2015). Sporozoit yang masuk darah segera dihadapi oleh respon imun non spesifik yang terutama dilakukan oleh makrofag dan monosit, yang menghasilkan sitokin-sitokin, secara langsung menghambat pertumbuhan parasit (sitostatik), membunuh parasit (sitotoksik) (Mading & Yunarko, 2014)
- 4) Variasi pada jumlah leukosit tergantung pada banyaknya faktor-faktor termasuk keparahan infeksi, parasitemia, tingkat keparahan penyakit, keadaan kekebalan inang terhadap malaria (endemisitas), dan infeksi bersamaan. Karena kumpulan leukosit yang bersirkulasi hanya mewakili sebagian kecil dari total kumpulan leukosit tubuh, diperkirakan bahwa perubahan dalam darah perifer pada malaria sering menunjukkan redistribusi sel-sel ini antara kompartemen vaskular dan jaringan yang berbeda. Leukositosis saat ini dianggap

sebagai penanda prognosis yang lebih buruk sehubungan dengan morbiditas dan mortalitas terutama pada anak dengan infeksi malaria falciparum (Kini & Chandrashekhar, 2016). Namun tidak dipungkiri akan terjadi leukopenia pada penderita malaria. Faktor yang menyebabkan menurunnya jumlah leukosit antara lain adanya kelainan bawaan yang menyebabkan menurunnya fungsi sumsum tulang, adanya infeksi virus atau parasit yang cukup parah hingga mempengaruhi jumlah leukosit, penyakit auto imun yang menghancurkan leukosit, penggunaan obat-obat tertentu, penyakit kanker dan kemoterapi (Ayu & Permata, 2020). Pasien yang terinfeksi dengan kepadatan malaria yang berbeda juga menunjukkan perubahan penting dalam jumlah leukosit, jumlah neutrofil dan eosinofil menjadi dua perubahan selama infeksi malaria (Kotepui *et al.*, 2015).

## B. Kerangka Pikir



Gambar 12. Kerangka Pikir

**Keterangan:** [Empty box] : Variabel yang diteliti

[Dashed-line box] : Variabel yang tidak diteliti

### C. Hipotesis

Berdasarkan rumusan masalah, hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah terdapat perbedaan jumlah total leukosit dan jenis leukosit pada penderita malaria *falciparum* dan malaria *vivax* di RSUD Kabupaten Manokwari.