

LEMBAR PENGESAHAN

Judul: **Perbandingan Profil Hematologik Berdasarkan Jenis Plasmodium Pada Pasien Malaria Dewasa di RSUD Dr. Pirngadi dan RS Murni Teguh Tahun 2021-2023**

Nama: **Wesly Rynando Zega**

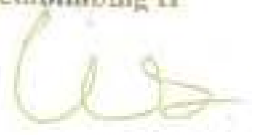
NPM: **311000066**

Dosen Pembimbing I



(Dr. Ristar P Zaluchu, M.Med.Ed)

Dosen Pembimbing II



(Dr. dr. Christine V. Sibuea, M. Biomed)

Dosen Penguji



(Dr. Renatha Nuinggolan M. Ked(Clinpath).Sp.PK

Ketua PSSH



(Dr. Ade P Simaremare, M. Biomed)

Dekan: Fakultas Kedokteran
Universitas HKBP Nommensen



(Dr. dr. Leo Simanjuntak, Sp. OG)

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Malaria merupakan penyakit menular yang menyebabkan kematian dan menurunkan produktivitas tenaga kerja. Menurut data WHO, jumlah kematian akibat malaria mencapai 568.000 jiwa pada tahun 2019. Kasus malaria meningkat antara tahun 2020 dan 2021. Jumlah kasus malaria secara global mencapai 247 juta dan kematian akibat malaria secara global sekitar 619.000 pada tahun 2020.¹ Terdapat sebesar 3,1 juta kasus malaria di Indonesia pada tahun 2022, dimana angka ini meningkat sekitar 56% dibandingkan dengan tahun sebelumnya.² Sumatera utara merupakan provinsi yang belum mencapai target eliminasi malaria.³

Malaria adalah penyakit yang disebabkan oleh parasit dari genus plasmodium yang hidup dan berkembang biak di dalam sel darah merah manusia. Plasmodium yang bisa menyerang manusia meliputi *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, namun penelitian terbaru ditemukan adanya satu spesies lagi yaitu *Plasmodium knowlesi*.⁴ Plasmodium ini terdapat di daerah yang menginfeksi pada manusia. Plasmodium yang sering ditemukan di Indonesia adalah *P. Falciparum* dan *P. Vivax*. Penyakit ini secara natural ditularkan dari gigitan nyamuk *Anopheles* betina. Penyakit ini dapat menyerang segala jenis umur.⁵ Jenis plasmodium penyebab dan kepadatan parasitik malaria dalam aliran darah merupakan faktor yang krusial dalam menentukan gejala, tingkat kematian, dan tingkat keparahan infeksi.⁶ Perubahan pada profil darah pada malaria bervariasi meliputi hemoglobin (Hb), hematokrit, trombosit, dan sel darah putih. Perubahan ini dipengaruhi oleh gizi, faktor demografi, dan imunitas tubuh. Sel darah merah merupakan target utama parasit malaria. Jumlah trombosit yang rendah sering terjadi dan merupakan tanda awal infeksi malaria. Trombositopenia sering terjadi pada malaria akut. Potensi penurunan trombosit pada malaria mungkin disebabkan oleh

mekanisme kekebalan, stres oksidatif, perubahan fungsi sistem limfatik, dan interaksi langsung antara Plasmodium dan trombosit.⁷ Penelitian terdahulu yang dilakukan di Sumatera Barat mendapatkan perbedaan pada kadar hemoglobin pada pasien yang terinfeksi dengan *plasmodium falciparum* dan dengan pasien yang terinfeksi *plasmodium vivax*, namun tidak ada perbedaan pada kadar leukosit dan trombosit. Dengan membandingkan perubahan pada profil hematologik yang diakibatkan oleh kelima jenis spesies plasmodium, bisa didapatkan informasi tambahan mengenai komplikasi malaria pada sel darah manusia.⁸

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ada perbedaan profil hematologik berdasarkan jenis spesies Plasmodium pada penderita malaria dewasa di RSUD Dr. Pirngadi dan RS Murni Teguh tahun 2021-2023?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Melihat perbedaan profil hematologik berdasarkan jenis spesies Plasmodium pada pasien malaria dewasa di RSUD Dr. Pirngadi dan RS Murni Teguh tahun 2021-2023.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui jenis spesies plasmodium pada pasien malaria dewasa di RSUD Dr. Pirngadi dan RS Murni Teguh tahun 2021-2023.
2. Mengetahui gambaran profil hematologik pada pasien malaria dewasa di RSUD Dr. Pirngadi dan RS Murni Teguh tahun 2021-2023.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1. Bagi Peneliti

Penelitian ini berguna untuk menambah pengetahuan dan wawasan dan sebagai referensi bagi peneliti.

1.4.2. Bagi Institusi kesehatan

Penelitian yang dilakukan ini diharapkan dapat berguna sebagai data tambahan dari infeksi malaria oleh spesies plasmodium terhadap profil hematologik pasien malaria.

1.4.3. Bagi Masyarakat

Penelitian ini diharapkan menjadi bahan referensi bagi masyarakat tentang profil hematologik pada setiap pasien malaria.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

1.1 Malaria

Malaria merupakan penyakit menular yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina. Hal ini masih menjadi masalah di seluruh dunia karena menyebabkan kesakitan dan kematian yang signifikan, terutama pada kelompok berisiko tinggi di daerah endemis. Parasit ini menyebar melalui gigitan nyamuk *Anopheles* yang dikenal sebagai “vektor malaria”.

1.1.1. Epidemiologi malaria

Di Indonesia penyakit malaria masih menjadi masalah kesehatan karena selalu menimbulkan fenomena yang tidak biasa. Sejak penerapan strategi dan sertifikasi eliminasi malaria, pada akhir tahun 2018, lebih dari 50% kabupaten/kota di Indonesia (285) telah menerima sertifikasi bebas malaria dari 4.444 menteri kesehatan. Saat ini, 72% penduduk Indonesia tinggal di wilayah bebas malaria. Namun mengingat besarnya jumlah penduduk Indonesia, masih ada lebih dari 70 juta penduduk Indonesia yang tinggal di wilayah penularan malaria, termasuk ibu hamil dan anak-anak.

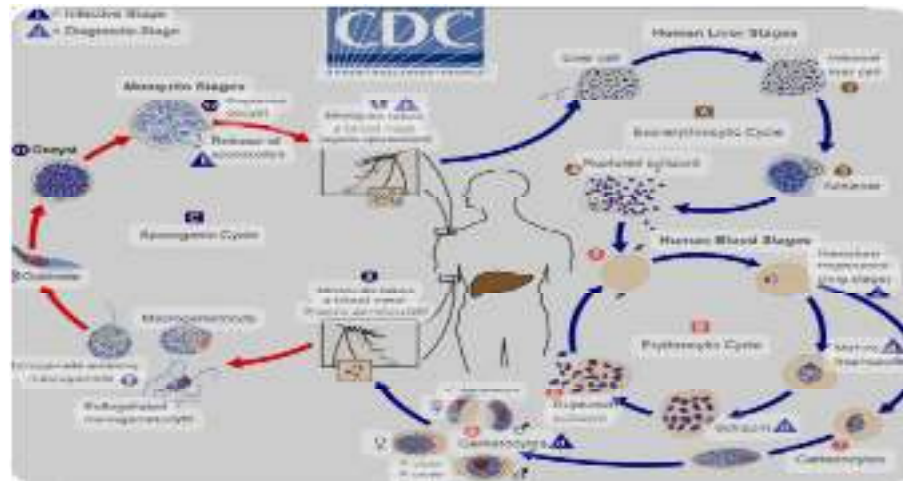
Angka kejadian malaria di suatu daerah ditentukan oleh Annual Parasit Incidence (API) per tahun. Pada 2018 terdapat 69.517 kasus malaria di Sumatera utara. API adalah jumlah kasus positif malaria per 1.000 penduduk dalam setahun. Malaria semakin banyak pada orang dewasa muda yang disebabkan oleh gigitan nyamuk *Anopheles* dan semakin menjadi jadi dikarenakan pemeriksaan dan pengobatan yang kurang memadai baik dari setiap desa atau kecamatan yang ada.

1.1.2. Etiologi malaria

Agen penyebab malaria adalah protozoa dari genus *Plasmodium*. Ada empat spesies *Plasmodium* yaitu *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* dan *Plasmodium ovale*. Baru-baru ini

ditemukan spesies baru parasit malaria yaitu *Plasmodium knowlesi*, yang berasal dari kera.

1.1.3. Patogenesis



Gambar 2.1 Siklus hidup parasit malaria melibatkan dua inang. Selama menghisap darah, nyamuk *Anopheles* betina yang terinfeksi malaria menginfeksi inang (1) dengan sporozoit. Sporozoit menginfeksi inang (2) dan berkembang menjadi skizon (3), yang pecah dan melepaskan merozoit (4).

Setelah replikasi awal di hati (skizofrenia ekstraeritrositik). Huruf A), parasit mengalami replikasi aseksual dalam sel darah merah (schizont eritrositik B). Merozoit menginfeksi sel darah merah (5). Trofozoit tahap cincin berkembang menjadi skizon, yang pecah untuk melepaskan merozoit (6). Beberapa parasit berdiferensiasi pada tahap eritrosit jenis kelamin (gametosit)⁷. Parasit tahap darah adalah penyebab manifestasi klinis penyakit ini.

Gametosit jantan (mikrogametosit) dan betina (makrogametosit) ditelan oleh nyamuk *Anopheles* pada saat menghisap darah (8). Perkembangbiakan parasit pada nyamuk disebut dengan siklus spora huruf

C. Selama ini di dalam perut nyamuk, gamet kecil menembus gamet besar untuk menghasilkan zigot (9). Zigot kemudian menjadi motil dan memanjang (ookinet) (10), menembus dinding usus tengah nyamuk, kemudian berkembang menjadi ookista (11). Ookista berkembang, pecah, dan melepaskan sporozoit (11. 12), bergerak menuju kelenjar ludah nyamuk. Suntikan sporozoit ke inang manusia yang baru menjaga siklus hidup malaria.⁹

1.1.4. Patofisiologi

Patofisiologi malaria terkait dengan siklus parasit dalam sel darah merah. Demam muncul ketika parasit tersebut pecah dari sel darah merah, melepaskan berbagai jenis antigen ke dalam pembuluh darah pasien. Antigen-antigen ini merangsang sel-sel seperti makrofag, monosit, atau limfosit untuk mengeluarkan sitokin-sitokin tertentu, termasuk TNF (Tumor Necrosis Factor) dan IL-6 (Interleukin-6). Sitokin-sitokin ini kemudian diangkut oleh darah menuju hipotalamus, yang bertindak sebagai pusat pengaturan suhu tubuh, menyebabkan terjadinya demam. Proses perkembangan penyakit malaria pada empat jenis *Plasmodium* tersebut berlangsung dengan waktu yang berbeda. *Plasmodium falciparum* memerlukan waktu 36 hingga 48 jam, sementara *P. vivax/P. ovale* memerlukan 48 jam, dan *P. malariae* memerlukan waktu 72 jam. Demam akibat infeksi *P. falciparum* bisa terjadi setiap hari, sedangkan demam akibat *P. vivax/P. ovale* muncul setelah satu hari, dan demam akibat *P. malariae* muncul setelah dua hari.

Anemia merupakan penyebab utama anemia di daerah tropis. Infeksi malaria menyebabkan hemolisis eritrosit yang terinfeksi dan tidak terinfeksi serta diseritropoiesis sumsum tulang yang menghambat pemulihan cepat dari anemia.

Splenomegali adalah salah satu tanda klasik malaria; limpa adalah organ retikuloendotelial, dan parasit malaria dihancurkan oleh sel makrofag dan limfosit, dan penambahan sel inflamasi ini menyebabkan limpa membesar.

Pada malaria ganas (Berat), patogenesisnya melibatkan penetrasi merozoit ke dalam sel darah merah, menyebabkan perubahan struktur sel dan biologi molekuler sel darah merah yang mengandung parasit untuk mempertahankan kehidupan parasit.¹⁰ Perubahan ini melibatkan mekanisme termasuk transpor membran, adhesi sel, sekuestrasi, dan pengaturan ulang. Adhesi sel adalah fenomena perlekatan sel darah merah yang terinfeksi *P. falciparum* pada reseptor di endotel venula dan kapiler.¹¹ Selain itu, sel darah merah juga dapat menempel pada sel darah merah yang tidak terinfeksi sehingga membentuk mawar. Riset adalah fenomena adhesi antara eritrosit yang mengandung merozoit dewasa yang dikelilingi oleh sepuluh atau lebih eritrosit non-parasit, sehingga memberikan penampakan seperti bunga.

1.2 Spesies plasmodium

Di Indonesia, *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax* merupakan jenis parasit malaria yang paling umum. *Plasmodium falciparum* sering kali menjadi penyebab malaria tropis, yang juga merupakan penyebab kematian paling banyak terkait dengan penyakit ini. Sebaliknya, *Plasmodium vivax* cenderung menyebabkan malaria tersier dan gejalanya biasanya ringan. Sejumlah besar kasus malaria di Indonesia disebabkan oleh *Plasmodium falciparum*, yang dapat menyebabkan infeksi kronis atau jangka panjang pada pasien. *Plasmodium ovale* dikenal sebagai penyebab anemia atau kekurangan darah dalam beberapa kasus malaria. *Plasmodium knowlesi*, yang diduga berasal dari parasit modern Plasmodium, merupakan jenis yang ditemukan pada monyet ekor panjang dan dapat menginfeksi manusia.

1.3 Profil hematologik pada penderita malaria

Setiap jenis Plasmodium memiliki perbedaan mendasar dalam profil hematologisnya. Hasil akhir dari infeksi Plasmodium, baik itu dalam hal peningkatan atau penurunan kadar hemoglobin (HB), jumlah leukosit, dan trombosit, dapat bervariasi tergantung pada jenis Plasmodium yang menyebabkan infeksi.

Tabel 2.1. Penjelasan mengenai Plasmodium falciparum dan Plasmodium vivax dan secara campuran

Karakteristik	P.falciparum		P.vivax		Mixed infection	
	N	%	n	%	N	%
Hemoglobin						
Normal	35	54,7	27	50,9	1	33,3
Anemia	29	45,3	26	49,1	2	66,7
Trombosit						
Normal	6	9,4	8	15,1	1	33,3
Trombositopenia	58	90,6	45	84,9	2	66,7
Leukosit						
Normal	46	71,9	34	64,1	1	33,3
Leukositosis	8	12,5	9	17	0	0
Leukopenia	10	16,6	10	18,9	2	66,7

Konsentrasi hemoglobin yang normal terbanyak pada penderita malaria *Plasmodium falciparum* yaitu sebanyak 35 orang (54,7%). Penderita dengan infeksi campuran *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium falciparum* banyak yang mengalami anemia (66,7%).

Anemia terkait malaria dapat terjadi akibat lisis berlebihan eritrosit yang terinfeksi dan tidak terinfeksi oleh plasmodium di sirkulasi perifer, sehingga memperpendek umur eritrosit. Penghancuran sel darah merah oleh plasmodium dan autoantibodi dapat menghambat eritropoiesis di sumsum tulang dan cacat maturasi ini dapat bertahan hingga 3 minggu setelah parasit dibersihkan dari darah. Ini juga merupakan salah satu penyebab rendahnya kadar hemoglobin dan anemia.

Penelitian lain juga menunjukkan bahwa penurunan hemoglobin setiap hari adalah 0,1 g/dL sampai diagnosis malaria ditegakkan, sehingga kadar hemoglobin tidak cukup untuk menyebabkan anemia pada sebagian besar pasien malaria.¹²

Trombositopenia adalah suatu kondisi dimana jumlah trombosit berada di bawah normal <150.000 sel/ μ l dalam darah. Trombositopenia merupakan kelainan hematologi yang sering mendapat perhatian, selain anemia, karena dapat dianggap mencurigakan dalam diagnosis malaria dan merupakan tanda prognosis yang buruk, terutama pada infeksi *P.falciparum* dan *P.vivax*¹³

Mekanisme yang mungkin terjadinya trombositopenia pada malaria *P.falciparum* dan *P. vivax* adalah kerusakan perifer. Pada *P.falciparum*, kompleks imun menghasilkan antigen malaria yang memicu penyerapan trombosit yang rusak oleh makrofag kelenjar getah bening. Namun mekanisme ini belum diteliti dengan baik pada *P. Vivax*.¹⁴

Pada infeksi malaria akut, jumlah sel darah putih biasanya normal. Leukopenia dapat terjadi pada infeksi malaria *falciparum* dan *vivax*. Leukopenia dapat terjadi karena isolasi leukosit¹⁵ Leukositosis dapat terjadi pada malaria berat atau infeksi bakteri sekunder akibat peningkatan jumlah dan aktivitas neutrofil, limfosit, dan monosit.

Leukositosis dapat menggambarkan tingkat keparahan infeksi malaria, karena leukositosis merupakan salah satu faktor yang meningkatkan angka kematian akibat penyakit malaria.

1.4 Pemeriksaan Laboratorium malaria

1. Pemeriksaan Mikroskop

Pemeriksaan mikroskopis merupakan kriteria terpenting untuk mendiagnosis malaria secara pasti. Pemeriksaan mikroskopis dilakukan dengan cara membuat apusan sediaan darah tebal dan tipis.

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

- a) Ada invasi parasit malaria (positif atau negatif)
- b) Spesies dan stadium plasmodium
- c) Kepadatan parasit dari tiap plasmodium

1) Semi Kuantitatif

Dalam hal ini, hasil pemeriksaan parasit menunjukkan tingkat infeksi yang berbeda:

Tidak ditemukannya parasit dalam 100 LPB/lapangan pandang besar (-).

Positif 1 (+): Ditemukan 1-10 parasit dalam 100 LPB.

Positif 2 (++) : Ditemukan 11-100 parasit dalam 100 LPB.

Positif 3 (+++): Ditemukan 1-10 parasit dalam 1 LPB.

Positif 4 (++++): Ditemukan lebih dari 10 parasit dalam 1 LPB.

Hubungan antara kepadatan parasit dengan tingkat kematian adalah sebagai berikut:

Kepadatan parasit kurang dari 100.000/ul, maka tingkat kematian kurang dari 1%.

Kepadatan parasit lebih dari 100.000/ul, maka tingkat kematian lebih dari 50%.

Kepadatan parasit lebih dari 500.000/ul, maka tingkat kematian lebih dari 50%.

2) Kuantitatif

Jumlah parasit dihitung per mikro liter darah pada sediaan darah tebal (leukosit) atau sediaan darah tipis (eritrosit).

Contoh :

-Jika dijumpai 1500 parasit per 200 leukosit, sedangkan jumlah leukosit 8.000/uL maka hitung parasit = $8.000/200 \times 1500$ parasit = 60.000 parasit/uL.

-Jika dijumpai 50 parasit per 1000 eritrosit = 5%. Jika jumlah eritrosit 4.500.000/uL maka hitung parasit = $4.500.000/1000 \times 50$ = 225.000 parasit/uL.

2. pemeriksaan dengan tes diagnostik cepat (Rapid Diagnostic Test/ RDT)

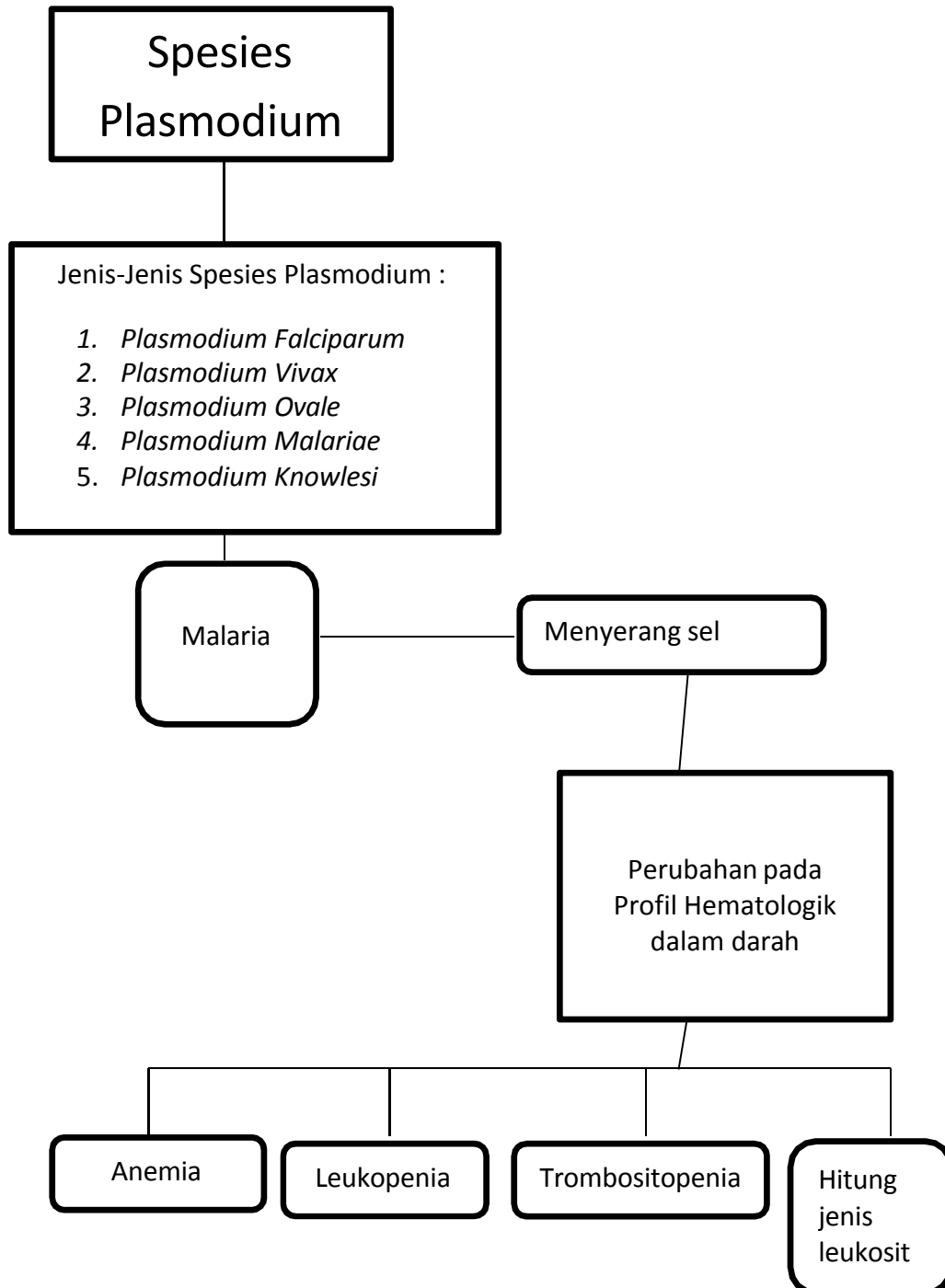
Mekanisme kerja tes ini didasarkan pada deteksi antigen parasit malaria menggunakan metode imunokromatografi Tes ini digunakan oleh pasukan darurat, selama wabah, dan di daerah terpencil di mana fasilitas mikroskop tidak tersedia.

3. Pemeriksaan dengan Polymerase Chain Reaction (PCR) dan Sequencing DNA

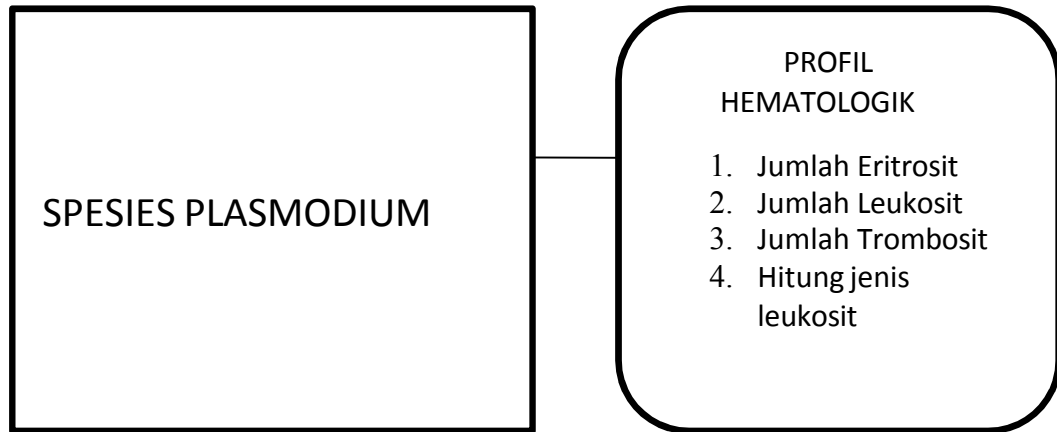
Tes ini dapat diambil di fasilitas yang tersedia Tes ini penting untuk membedakan antara infeksi ulang dan kekambuhan *P. falciparum* Selain itu,

dapat digunakan untuk mengidentifikasi spesies Plasmodium dengan jumlah parasit yang rendah atau di bawah ambang batas mikroskopis.

1.5 Kerangka Teori



1.6 Kerangka Konsep



BAB 3

METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Desain penelitian

Penelitian ini bersifat penelitian observasional analitik dengan rancangan Penelitian menggunakan studi *Cross-Sectional (Potong Lintang)*.

3.2. Tempat dan Waktu penelitian

3.2.1. Tempat Penelitian

Tempat penelitian ini akan dilaksanakan di RSUD Dr. Pirngadi dan RS Murni Teguh.

3.2.2. Waktu Penelitian

Waktu penelitian ini akan dilakukan pada bulan November tahun 2023.

3.3. Populasi Penelitian

3.3.1. Populasi Target

Populasi target pada penelitian ini adalah pasien malaria dewasa.

3.3.2. Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah Pasien malaria dewasa yang terdata di rekam medik RSUD Dr. Pirngadi dan di RS. Murni Teguh tahun 2021-2023.

3.4. Sampel dan cara Pemilihan Sampel

3.4.1. Sampel Penelitian

Sampel yang akan digunakan pada penelitian ini adalah keseluruhan rekam medik pasien malaria dewasa yang memenuhi seluruh kriteria.

3.4.2. Cara pemilihan sampel

Cara pemilihan sampel pada penelitian ini dengan menggunakan teknik total sampling pada rekam medik pasien malaria dewasa pada Agustus 2021 s/d Agustus 2023.

3.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

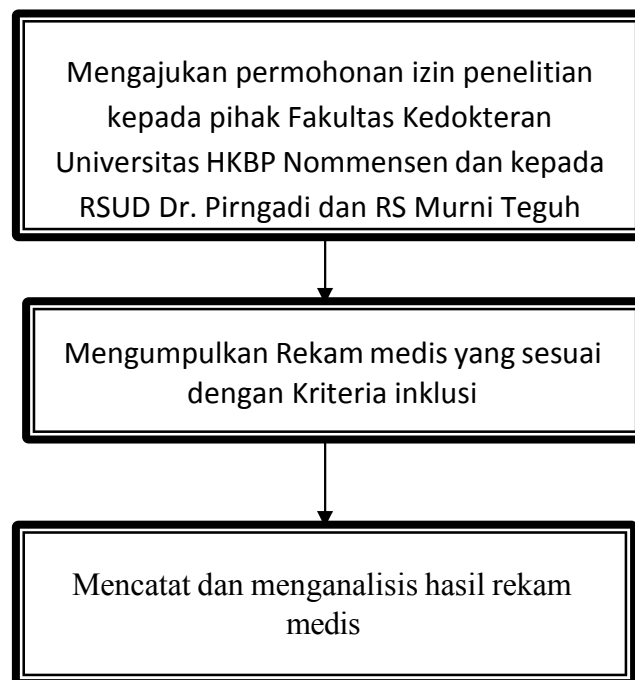
3.5.1. Kriteria Inklusi

1. Pasien malaria berusia dari Usia 15-60 tahun di RSUD Dr. Pirngadi dan RS Murni Teguh tahun 2021-2023.
2. Pasien malaria yang terkonfirmasi dengan pemeriksaan apusan darah tebal.

3.5. .2. Kriteria Eksklusi

1. Tercatat memiliki komplikasi yang berpengaruh pada profil hematologik seperti sepsis.
2. Data rekam medik pada profil Hematologik tidak lengkap.

3.6. Prosedur Kerja



3.7. Identifikasi Variabel

- Variabel Bebas : Spesies Plasmodium
- Variabel Terikat : Profil Hematologik

3.8. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Skala Ukur	Skor dan Kategori
1.	Spesies Plasmodium	Hasil dari pemeriksaan apusan darah tebal dan tipis pada pasien malaria	Checklist Observasi Rekam Medik	Nominal	-Spesies Plasmodium Falciparum -Spesies Plasmodium Vivax -Spesies Plasmodium Malariae -Spesies Plasmodium Ovale -Spesies Plasmodium Knowlesi
2.	Jumlah Eritrosit	Hasil dari pemeriksaan jumlah eritrosit pada pemeriksaan darah rutin yang tercatat dalam rekam medis pasien malaria	Checklist Observasi Rekam Medik	Numerik	$10^6/\mu\text{l}$

3.	Jumlah Leukosit	Hasil dari pemeriksaan jumlah Leukosit pada pemeriksaan darah rutin yang tercatat dalam rekam medis pasien malaria	Checklist Observasi Rekam Medik	Numerik	$10^3/\text{ul}$
4.	Jumlah Trombosit	Hasil dari pemeriksaan jumlah Trombosit pada pemeriksaan darah rutin yang tercatat dalam rekam medis pasien malaria	Checklist Observasi Rekam Medik	Numerik	$10^3/\text{ul}$
5.	Hitung jenis leukosit	Hasil dari pemeriksaan jumlah Hitung jenis leukosit pada pemeriksaan darah rutin yang tercatat dalam rekam	Checklist Observasi Rekam Medik	Numerik	%

		medis pasien malaria			
--	--	-------------------------	--	--	--

3.9. Analisis Data

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis data hematologis untuk menemukan perbedaan dalam profil darah antara lima jenis spesies yang menyebabkan infeksi malaria pada pasien. Metode yang digunakan adalah Uji Kruskal-Wallis H untuk mengidentifikasi perbedaan yang signifikan di antara spesies-spesies tersebut.