

Bab II

Tinjauan Pustaka

2.1. Malaria

2.1.1. Pengertian Malaria

Malaria merupakan penyakit tertua yang dapat ditularkan melalui gigitan nyamuk yang terinfeksi yaitu *anopheles* betina golongan *plasmodium*. Terdapat 5 jenis spesies parasit yang dikemukakan pada manusia yaitu *P. Falciparum*, *P. Vivax*, *P. Ovale*, *P. Malarie* Dan *P. Knowlesi*. *Mix Infection* dengan banyak spesies yang terpapar pada manusia lebih dari satu jenis spesies plasmodium yang bersirkulasi dan sering terjadi dan ditemukan pada kasus malaria pada umumnya (Mace *et al*, 2015). Malaria menginfeksi sel darah merah manusia dan berkembang biak dalam hati manusia (WHO, 2015).

Malaria adalah masalah kesehatan utama dengan 216 kasus dan 445.000 kematian diseluruh dunia pada tahun 2016. Mungkin disebabkan oleh lima jenis plasmodium. diantara 5 jenis plasmodium, *P. faciparum* paling parah dengan angka kematian paling tinggi dan diikuti oleh *P. knowlesi*. Saat ini risiko penularan malaria di 91 negara dan 125 juta pelancong berisiko setiap tahun. Karena perjalanan internasional dan imigrasi dari zona endemis telah meningkat, telah terjadi peningkatan jumlah kasus yang dilaporkan di negara-negara non endemis (Loomans *et al*, 2019). Kasus malaria sering ditemukan di daerah tropis seperti amerika selatan, amerika tengah, afrika dan asia tenggara (Gultom, et al. 2019).

2.1.2. Klasifikasi Parasit Malaria dan Morfologinya

Malaria dapat diklasifikasikan menjadi 5 *plasmodium* yaitu *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. Ovale*, *P. malariae*, dan *P. knowlesi* (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2018)

Taksonomi *Plasmodium*

Kingdom : Protista

Subkingdom : Protozoa

Phylum : Apicomplexa

Class : Eucoccidiorida

Order : Plasmodidae

Family : Plasmodium

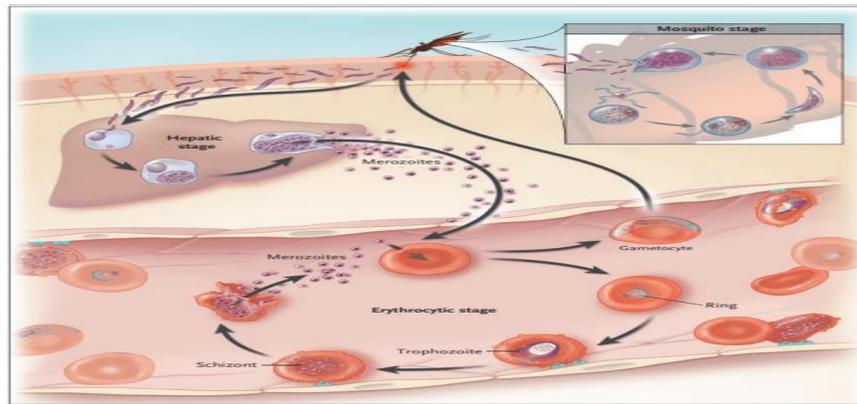
Spesies : *P. Falciparum*, *P. Vivax*, *P. Ovale*, *P. Malarie*, *P. Knowlesi* (Saleh, 2013)

1. *Plasmodium Falciparum*

P. falciparum merupakan jenis malaria yang paling berbahaya dengan siklus perkembangan yang cepat menyerang eritrosit (sel darah merah) dan menyumbat aliran darah sehingga dapat mengakibatkan anemia dan serebral (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2018). *P. falciparum* memiliki karakteristik dan bentuk yang khas berbentuk cecin dan dilingkari retikulosit mengandung sekitar 8-32 merozoit, dan secara klinis serangan demam yang ditimbulkan 3 kali sehari (Shulhan, 2019).

P. falciparum memodifikasi permukaan sel darah merah yang terinfeksi dan menciptakan fenotipe adhesive, yang menghilangkan parasit dari sirkulasi untuk hampir setengah dari siklus hidup aseksual, kerangka waktu yang unik diantara parasit malaria (Grau dan Craig, 2012). Peningkatan eritrosit yang terinfeksi dapat terjadi dengan endothelium, trombosit, atau sel darah merah yang tidak terinfeksi. *P Falciparum* terjadi selama setiap infeksi manusia selama setengah dari siklus hidup aseksual. Dengan demikian, pada infeksi tingkat rendah dimana gigitan nyamuk tunggal telah memperkenalkan induk tunggal parasit sinkron, pasien dapat menunjukkan apusan darah tepi negatif. Ini mungkin benar terutama dalam perjalanan atau penduduk dari daerah endemisitas rendah. Dalam pengaturan yang sangat endemis, pasien digigit berulang kali dan dapat mengalami demam berkelanjutan dan hapusan darah positif yang konsisten selama decade pertama kehidupan. Sebagai kekebalan local terhadap populasi *P. falciparum* berkembang dalam inang yang diberikan (Milner, 2017).

Ketika nyamuk *anopheles* menular, nyamuk akan menggigit dan mentransfer sporozoit, yang bersirkulasi dan menyerang hepatosit (Gambar 2.1) setelah infeksi hati asimptomatik yang berlangsung 1 hingga 2 minggu pada kasus *P. falciparum*, merazoit akan dilepaskan dan menyerang eritrosit. Tahap infeksi eritrosit aseksual bertanggung jawab atas semua aspek klinis malaria. pada eritrosit, parasit berkembang menjadi bentuk cecin, trofozoit dewasa, dan kemudian skizont berinti banyak, yang pecahnya dan melepaskan lebih banyak merazoit. Siklus berulang invasi eritrosit dan ruptur menyebabkan gejala klinis seperti menggigil, suhu tubuh tinggi, nyeri kepala, sering kecapaian, dan gejala tidak spesifik lainnya. Malaria berat tanda-tanda disfungsi organ. beberapa parasit lainnya berkembang menjadi gametosit, yang dapat diambil oleh nyamuk, dimana reproduksi seksual dan pengembangan lebih lanjut dari parasit mengarah pada generasi set baru sporozoit infeksi (Rosenthal, 2008).



Gambar 2.1. Siklus Hidup *P. Falciparum* (Rosenthal, 2008)

2. *Plasmodium Vivax*

P. vivax adalah parasit malaria paling umum yang menyebabkan penyakit klinis diluar afrika. Tidak seperti *P. Falciparum*, tetapi seperti semua parasit malaria manusia lainnya. *P. Vivax* tidak menunjukkan periode sekuensi berkepanjangan selama infeksi (Costa *et al.* 2011). Parasit ini lebih sering terkena pembukaan oleh limpa dan lebih sering terlihat pada apusan darah tepi selama infeksi. Salah satu fitur unik dari *P vivax* ialah preferensi sel darah merah untuk retikulosit dan penggunaan antigen Duffy untuk invasi meskipun tidak mutlak (Moreno *et al.* 2013) ini mengarah pada infeksi klinis dengan tingkat parasitemia yang lebih rendah daripada infeksi klinis dengan tingkat parasitemia yang lebih rendah daripada yang terlihat di *P. Falciparum*. Karena diretikulosit lebih besar dari sel darah matang, sel yang terinfeksi tampak lebih besar daripada sel disekitarnya pada apusan darah tepi *P. ovale*. Bentuk diagnostik *P. vivax* bentuk amoeboid dimana sitoplasma, unik untuk *P. vivax*, memiliki proyeksi seperti jari tanpa struktur bulat ke ovale yang khas (Milner, 2017)

3. *Plasmodium Ovale*

P. Ovale banyak ditemukan diafrika terutama di afrika barat dan pulau-pulau di pasifik barat, morfologi mirip *P. vivax*. Menyebabkan malaria *Ovale* atau malaria tertiana benigna vale, dapat dilihat dihati manusia (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2018). Siklus hidup *P ovale* termasuk hipnosit, yang merupakan tahap aktif dihati. Tahap-tahap ini dapat diaktifkan kembali dalam beberapa minggu, bulan, atau tahun setelah infeksi awal, menyebabkan penyakit kambuh. Bentuk parasit mikroskopik motil yang dibawa secara cepat dilakukan melalui aliran darah kehati. Sementara hati, parasit menyerang sel-sel parenkim hati dan memulai periode reproduksi aseksual. Proses ini dikenal sebagai tahap intrahepatik atau pra-eritrosit. *P ovale* biasanya membutuhkan waktu 9 hari dalam tahap pra-eritrositik yang mengarah ke pembentukan sporozoit dan membutuhkan waktu 50 jam dalam siklus eritrositik. Pada akhir 50 jam parasit sudah mengonsumsi hampir semua hemoglobin dan tumbuh untuk menempati sebagian besar sel darah merah, pada tahap ini sering disebut schizont. Sporozoit *P. ovale* tunggal dapat menghasilkan sekitar 15.000 anak merazoit perhapatosit yang terinfeksi (Okafor dan Finnigan, 2020).

Schizont *P. ovale* melepaskan merazoit kedalam sirkulasi. Merozoit kemudian menyerang sel darah merah kemudian merazoit matang dari bentuk cincin menjadi trofozoit dan kemudian

di skizon berinti banyak hal ini biasa disebut tahap eritrositik. Schizont yang tidak aktif disebut hypnozoites. Hipnozoit adalah tahap aktif yang dapat dilihat pada infeksi *P. ovale* dan *P. vivax*. Reaktivasi dan pelepasan hypnozoit kedalam sirkulasi dapat menyebabkan onset penyakit yang terlambat atau kekambuhan yang dapat terjadi hingga beberapa bulan terinfeksi dari malaria awal. Setelah *P. ovale* terlepas dari hati, beberapa merozoit berkembang menjadi gametosit jantan atau betina yang secara morfologis berbeda yang dapat menularkan infeksi malaria (Okafor dan Finnigan, 2020)

4. *Plasmodium Malarie*

P. Malarie adalah bentuk infeksi malaria yang paling jinak dengan beberapa fitur klinis yang berbeda. Pasien mengalami demam setiap 72 jam atau setiap 4 hari sekali selama infeksi karena siklus hidup parasit yang lebih lama. Siklus hidup yang panjang dan tingkat infeksi yang rendah menyebabkan respons kekebalan yang lebih kuat. Jadi, *P. malarie* sering dianggap sebagai penyebab malaria kronis yang dapat berlangsung beberapa decade. Salah satunya hasil unik dari *P. malarie* yaitu pengendapan kompleks imun di ginjal. Pada apusan darah tepi, parasit menunjukkan bentuk pita klasik dan diagnostik serta skizon dengan beberapa merozoit dan gumpalan pigmen sentral berwarna emas yang disebut bentuk daisy (Milner, 2017). Jumlah merozoit yang diproduksi dengan setiap pecah schizont lebih rendah dan dengan demikian parasitemia secara keseluruhan lebih rendah pada pasien ini dibandingkan dengan jenis malaria lainnya (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2018).

5. *Plasmodium Knowlesi*

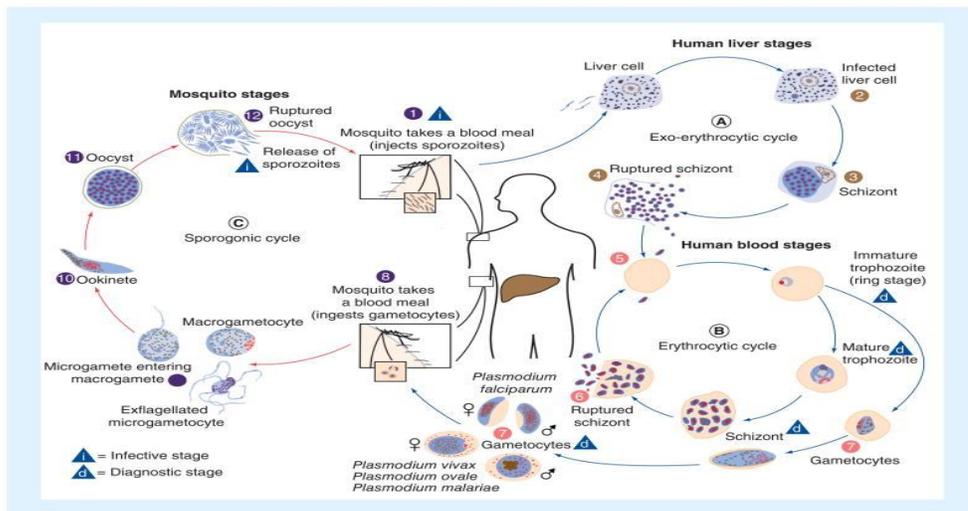
P. Knowlesi ditemukan dalam distribusi terbatas di Kalimantan Indonesia dengan kasus yang dilaporkan di negara-negara asia tenggara lainnya, termasuk Malaysia, Vietnam, singapura, Myanmar, kamboja, Thailand, dan Filipina. Paparan nyamuk yang memakan kera ekor panjang atau kuncir diperlukan untuk penularan karena tidak ada penularan dari manusia ke manusia (melalui nyamuk). Penelitian in-vitro menunjukkan bahwa parasit lebih menyukai sel darah merah muda tetapi dapat dari waktu ke waktu, beradaptasi untuk menginfeksi sel darah merah yang lebih tua, sebuah fenomena yang saat ini membatasi penyebaran infeksi yang cepat keluar manusia (Lim *et al*, 2013). Penyakit ini muncul seperti malaria lainnya dengan demam atau

kedinginan dan sakit kepala dengan gejala yang tidak biasa seperti mual muntah, myalgia, gejala pernapasan bagian atas, penyakit kuning (Milner, 2017). Siklus perkembangan *P. Knowlesi* sangat cepat bereplikasi selama 24 jam. *P. Knowlesi* mirip seperti *P. Falciparum* yang memiliki bentuk seperti cincin pada *retikulosit*, dan ketika pada tahap sudah matang akan sama dengan *P. malarie* (Shulhan, 2019).

Siklus hidup *P. Knowlesi* sangat singkat pada saat bereplikasi yaitu selama 24 jam dengan masa inkubasi pada vektor nyamuk *Anopheles* betinasekitar 10hari sehingga membutuhkan vektor yang berumur relatif panjang atau sama dengan vector *P. malarie*. Dalam tubuh parasit, pembentukan *sporogoni* berlangsung selama 9-10 haripada suhu 25°C. dan pada saat nyamuk menggigit manusia, kurang lebih 100 sporozoit diinjeksikan melalui gigitannya. Pematangan siklus eritrosit dibutuhkan waktu kurang dari 5 hari. Dalam siklus hidup *P. Knowlesi*, tidak membentuk hipnosit didalam sel hati dan pembentukan gametosit terjadi setelah beberapa kali siklus aseksual, biasanya 3 sampai 5 kali. Pembentukan gametosit *P. knowlesi* relatif lambat dengan perkiraan waktu 48 jam (Asmara, 2018).

Penderita yang terinfeksi lebih dari satu jenis *plasmodium* merupakan infeksi yang paling sering terjadi dan dikenal sebagai *mixed infection* (infeksi campuran). Infeksi kombinasi antara dua jenis *plasmodium* seperti *P. falciparum* dengan *P. vivax* atau *P. malarie*.

2.1.3. Siklus Hidup Malaria



Gambar 2.2. Siklus Hidup *Plasmodium* (CDC, 2017)

Siklus hidup dari *plasmodium* terdiri dari dua siklus, yaitu yang pertama siklus sporogoni (siklus seksual) pada nyamuk dan siklus skizogoni (siklus aseksual) pada manusia. Siklus dimulai dari siklus sporogoni yakni ketika nyamuk (*Anopheles sp.*) mengisap darah manusia yang terkena malaria mengandung *plasmodium* sudah pada stadium gametosit. Setelahnya gametosit akan membelah menjadi mikrogametosit (jantan) dan makrogametosit (betina). Keduanya mengadakan fertilisasi menjadi ookinet. Ookinet akan masuk ke lambung pada nyamuk dan membentuk ookista. Ookista akan membentuk ribuan sporozoit yang nantinya akan lisis dan sporozoit keluar dari ookista. Sporozoit akan menyebar ke seluruh tubuh nyamuk, salah satunya di kelenjar ludah nyamuk (Probocis).

Siklus skizogoni terdiri dari dua siklus yakni siklus ekso-eritrositik dan siklus eritrositik. Siklus ekso-eritrositik dimulai ketika nyamuk menggigit manusia sehat. Sporozoit akan masuk kedalam tubuh manusia melewati tusukan nyamuk. Sporozoit akan mengikuti aliran darah dan menuju ke hati, sehingga sporozoit dapat menginfeksi sel hati atau hepatosit dan akan matang menjadi skizon. Pada *P. falciparum* dan *P. malariae* hanya mempunyai satu siklus ekso-eritrositik, sedangkan *P. vivax* dan *P. ovale* mempunyai bentuk hipnozoit (fase dormant) sehingga siklus ekso eritrositik dapat berulang kali. Selanjutnya, skizon akan lisis atau pecah mengeluarkan merozoit yang akan masuk ke aliran darah sehingga menginfeksi eritrosit dan di mulai siklus eritrositik. Merozoit akan berubah menjadi trophozoit belum matang lalu menjadi

matang dan membentuk skizon lagi yang lisis atau pecah dan menjadi merozoit. Diantara bentuk trophozoit ada yang menjadi gametosit dan nantinya akan dihisap oleh nyamuk dan mengulang kembali siklusnya (CDC, 2017).

2.1.4. Manifestasi Klinis Malaria

Dalam patofisiologi malaria yang pertama muncul ialah gejala seperti demam bersamaan dengan pecahnya skizon dalam darah dan pelepasan merozoit kedalam sirkulasi perifer kejadian ini tidak terdengar bagi sebagian besar pasien yang akan menjadi sakit klinis. Ketika parasit terus berlanjut melalui siklus hidup aseksual dari reinvasi merozoit, perkembangan trophozoit, dan schizont pecah selama 24 hingga 48 jam, tingkat parasitemia sejajar dengan tingkat respon manusia yang merangsang makrofag dan mengeluarkan antigen, dan mengeluarkan berbagai macam cytokin diantaranya TNF (Tumor Nekrosis faktor) serta monosit atau limfosit yang akan dibawah ke aliran darah ke hipotalamus yang merupakan pusat pengatur suhu tubuh yang menyebabkan panas tinggi (demam) (Milner, 2017). Ada dari tiga stadium pada periode paroksime, sebagai berikut;

1. Stadium Dingin (*Cold Stage*)

Stadium dingin merupakan stadium dengan gejala klinis seperti menggigil dan sangat kedinginan, gigi gemeteran, dan penderita ingin menutupi seluruh tubuhnya dengan kain. Stadium ini berlangsung selama 15 sampai 60 menit. Selain itu gejala lain yang ditimbulkan yaitu nadi cepata tapi lemah, kulit kering. Bibir dan jari-jari sangat pucat, mual muntah dan dapat menyebabkan kejang pada anak-anak (Saleh, 2013).

2. Stadium demam (*Hot stage*)

Stadium demam merupakan gejala setelah pasien mengalami stadium dingin dan berlangsung selama 1-2 jam, stadium ini dikenali dengan gejala terasa panas, suhu tubuh mencapai ± 41 °C, muka merah, kulit kering, nyeri kepala, mual, muntah, nadi menjadi kuat dan merasa sangat haus (Saleh, 2013).

3. Stadium berkeringat (*Sweating stage*)

Stadium berkeringat atau sering disebut *sweating stage* merupakan gejala paling akhir setelah pasien mengalami gejala menggigil, kemudian demam dan setelah itu pasien akan berkeringat banyak sekali, tempat tidur sampai basah, kemudian suhu tubuh menurun dengan cepat bahkan dibawah normal. Pada stadium ini sangat berbahaya karena dapat

menimbulkan kematian paling banyak, gejala pada *sweating stage* ini memiliki gejala yang khas seperti warna urin hitam atau tua, ikhterus, muntah berwarna empedu hal ini sudah masuk pada tahap gejala malaria berat atau komplikasi gejala ini sering disebut sebagai *black water fever*. Gejala *Black water fever* sering dijumpai pada kasus *P. falciparum* (Saleh, 2013).

2.1.5. Diagnosis Malaria

Malaria dapat dikenali dengan tanda-tanda dan gejala yang muncul pada saat pemeriksaan. Gejala yang sering muncul dan terdiagnosis dengan infeksi lain, seperti demam *typhoid*, demam *dengue*, leptospirosis, dan infeksi saluran nafas. Malaria dapat didiagnosis berdasarkan pemeriksaan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium mikroskopis atau Rapid Diagnosis Tes (RDT), PCR (*Polimeration Chain Reaction*), atau LAMP (*Loop-mediated Isothermal Amplification*) (Muti'ah, 2012).

1. Anamnesis

Anamnesis adalah teknik pemeriksaan paling awal yang dilakukan oleh dokter dengan cara wawancara pada pasien untuk menanyakan keluhan atau gejala yang dirasakan pasien. Keluhan utama dalam anamnesis malaria seperti demam, menggigil, nyeri kepala, mual muntah, nyeri otot dan diare. (Fitriany dan Sabiq, 2018).

2. Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan fisik seperti pengecekan suhu tubuh ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$), telapak tangan pucat, dan pembesaran limfa. Adapun keadaan umum yang lemah (tidak bisa duduk maupun berdiri), penurunan kesadaran kejang-kejang, urin berwarna coklat kehitaman, panas sangat tinggi, mata atau tubuh kekuningan hal ini sering ditemukan pada malaria komplikasi atau malaria berat. Dan pada umumnya gejala klinik awal malaria tidak khas dan perlu melakukan tes laboratorium (Fitriany dan Sabiq, 2018).

3. Diagnosis Laboratorium

Pemeriksaan malaria menggunakan menggunakan data laboratorium ini bertujuan untuk mengetahui secara pasti pasien tersebut terinfeksi malaria atau tidak agar tidak salah menafsir. Berikut metode diagnosis laboratorium malaria;

a. Pemeriksaan mikroskopis

Pemeriksaan mikroskopik film darah tebal dan tipis tetap menjadi standar untuk diagnosis (Fitriany dan Sabiq, 2018). Pada pemeriksaan darah bertujuan untuk mengetahui jenis malaria, stadium, jumlah parasitemia, dan kepadatan parasitemia. Ada dua metode dalam pemeriksaan mikroskopik yaitu kuantitatif dan semi-kuantitatif (Shulhan, 2019).

Adapun metode yang digunakan dalam semi-kuantitatif dengan interpretasi sebagai berikut :

- (-) : SD negatif tidak ditemukan parasit malaria dalam LPB
- (+) : SD positif 1 (ditemukan 1-10 parasit dalam 100 LPB)
- (++) : SD positif 2 (ditemukan 11-100 parasit dalam 100 LPB)
- (+++)
- (++++)

Untuk metode kuantitatif, SD tebal menghitung jumlah parasit/200 leukosit dan SD tipis penghitungannya jumlah parasit/1000c eritrosit (Banyal *et al.*, 2016)

b. Pemeriksaan dengan RDT (*Rapid diagnostic test*)

RDT berfungsi untuk mendeteksi antigen parasit malaria digunakan dalam rangkaian endemis terbatas sumber daya karena akurasi dan kemudahan penggunaannya. RDT memberikan hasil kualitatif tetapi tidak dapat memberikan informasi kuantitatif mengenai kepadatan parasit. RDT mampu mendeteksi antibodi yang diproduksi oleh inang yang terinfeksi juga bersedia, tetapi ini kurang berguna untuk mendiagnosis infeksi akut (Okafor dan Finnigan, 2020). Test ini sangat berguna pada UGD dan pada saat terjadi pandemik dan juga digunakan pada daerah terpencil yang tidak tersedia laboratorium dan listrik untuk menggunakan mikroskop. RDT merupakan alat yang sangat efektif dalam mendiagnosis secara cepat malaria dan tidak memerlukan waktu dan keahlian khusus untuk menggunakan RDT (Fitriany dan Sabiq, 2018).

RDT adalah tes imunokromatografi yang menggabungkan sifat-sifat imunologis berdasarkan pengakuan antibodi-antigen dan kromatografi pada test diagnostik. Tes terdiri dari membran nitroselulosa yang diendapkan antibodi monoclonal diarahkan terhadap antigen yang diinginkan. Disalah satu ujung membran, komponen penyerap terpasang yang memungkinkan

untuk aliran migrasi dan ujung lainnya. Dan juga terdiri dari konjugat yang terpisah. Dimana konjugat merupakan antibodi monoclonal, diarahkan terhadap satu antigen yang diinginkan dimana suatu senyawa melekat yang memungkinkan visualisasi reaksi antigen-antibodi. setiap antibodi pendeteksi disimpan disepanjang garis tes dan hasilnya menunjukkan ada atau tidak adanya reaksi antigen, dengan sistematis garis kontrol yang hasilnya memungkinkan validasi migrasi yang baik. Antibodi yang menempel pada membran pada tingkat kontrol diarahkan melawan konjugat. Setelah deposit sampel, penambahan buffer migrasi memungkinkan memungkinkan aliran migrasi dan solusi ulang konjugasi yang disimpan. Tes yang tidak menunjukkan pada zona kontrol tidak valid (Houzé, 2017).

c. Tes diagnosis molekuler

Pemeriksaan diagnosis molekuler ini sangat sensitif, jumlah parasit dalam eritrosit yang sedikit dapat terdeteksi sangat mudah. Alat yang digunakan untuk tes ini yaitu PCR (*Polimeration Chain Reaction*), dan LAMP (*Loop-mediated Isothermal Amplification*) Pada pemeriksaan ini digunakan amplifikasi DNA (Mawuntu, 2018). PCR merupakan teknik invitro untuk memperbanyak DNA spesifik secara enzimatik pada suatu sekuen DNA yang telah diketahui. Dalam penelitian (Sandra, *et al.*, 2014) sekuens yang digunakan yaitu sekuens genus gen SSUrRNA yang dapat mendeteksi *plasmodium* pada stadium seksual dan aseksual hingga pada tahap membedakan spesies *plasmodium*. Hingga kini PCR masih merupakan pemeriksaan yang lebih sensitive dan spesifik daripada pemeriksaan mikroskopik, terutama pada kasus malaria dengan jumlah parasit yang rendah dalam darah atau adanya infeksi gabungan antara *plasmodium*. sedangkan LAMP merupakan metode yang cepat, sensitif, spesifik, dan sederhana untuk diagnosis berbagai penyakit, termasuk penyakit parasit. Prosedur LAMP menggunakan Bst DNA polimerase dan satu set empat primer yang dirancang khusus yang mengenali enam daerah yang berbeda dari DNA target. Amplifikasi dan deteksi gen target dapat diselesaikan dalam satu langkah isothermal. Diagnosis malaria dengan primer spesifik-genus dan spesies-spesifik untuk empat parasit malaria manusia di klinik lapangan dalam perbandingan dengan mikroskop standar. Di antara 110 sampel darah yang dikumpulkan dari klinik malaria di Thailand, LAMP mendeteksi 59 dari 60 sampel positif dengan mikroskop (sensitivitas = 98,3%) dan tidak ada dari 50 sampel negatif-mikroskop (spesifitas = 100%). Nilai prediktif negatif (NPV) dan nilai prediktif positif (PPV) LAMP masing-masing adalah

98% dan 100%. Hasil ini menunjukkan bahwa LAMP adalah alat yang efektif untuk diagnosis malaria di klinik lapangan dalam pengaturan lapangan (Sirichaisinthop *et al.*, 2011).

2.1.6. Malaria Berat

Malaria berat sering ditemukan pada jenis *P. falciparum* atau *P. vivax* dengan satu atau lebih manifestasi klinis seperti kesadaran terganggu, distress pernapasan, anemia berat, kejang berulang-ulang selama 24 jam, kelemahan otot, dan banyak lainnya seperti yang terpapar pada tabel 2.1 di bawah ini;

Tabel 2.1 Karakteristik Malaria Berat (Rosenthal, 2008)

Karakteristik malaria berat	
Manifestasi klinis	Fitur yang berhubungan dengan prognosis yang buruk
Temuan Fisik	
Kesadaran terganggu	Koma
Distress pernapasan, paru busung	Takipnea, kesulitan dalam bernapas
Kejang berulang	
Syok	Tekanan darah sistolik <80mmHG sesudahnya repletion volume
Pendarahan tidak normal	Pendarahan retina
Penyakit jantung, penyakit kuning, Hemoglobinuria makroskopis	

2.1.7. Tabel Lanjutan 2.1 Karakteristik Malaria Berat

Manifestasi klinis	Fitur yang berhubungan dengan prognosis yang buruk
Temuan Fisik	
Hasil tes laboratorium yang tidak normal	
Gagal ginjal akut	Kelainan cairan dan elektrolit
Anemia berat	Hematokrit <15% atau hemoglobin <0,5g/dl)
Asidosis metabolik	Bikarbonat plasma <15mmol/ liter atau pH darah <7,25
Hypoglycemia	Gula darah <40 mg%
Insufisiensi ginjal	Kreatinin serum >250µmol
Hiperlatemia	Laktat vena >4mmol/liter
Hiperparasitemia	>500.000 parasit/mm ³ atau >5-10% parasitemia.
Peningkatan kadar bilirubin	Bilirubin serum >50 µmol/ liter

2.1.8. Penatalaksanaan Malaria

Pengobatan malaria bertujuan untuk memutuskan rantai penularan dan mencegah terjadinya malaria berat sehingga perlu pengobatan secara radikal agar stadium yang terkandung dalam eritrosit dan hati manusia dibasmi. Obat yang diberikan harus diberikan pada pasien harus makan terlebih dahulu dan tidak diperbolehkan lambung dalam keadaan kosong, karena obat antimalaria memiliki sifat yang mengiritasi lambung. Evaluasi pengobatan pada penderita rawat jalan perlu dilakukan pada hari ke 3, 7, 14, 21 dan 28 hari dan hari ke 42 (WHO, 2015).

1. Pengobatan malaria tanpa komplikasi

1). Malaria *Falciparum*, malaria *knowlesi* dan malaria *vivax*

Pengobatan malaria tanpa komplikasi jenis *plasmodium falciparum*, *knowlesi* dan *vivax* yaitu menggunakan DHP kombinasi Primaquin. Untuk jenis *P. falciparum*, *Knowlesi* dan *P. vivax* diberikan DHP. Namun dosis primaquin diberikan pada hari pertama dengan dosis 0,25 mg/kgBB untuk jenis *P. falciparum* dan *P. Knowlesi*. Sedangkan untuk jenis *P. vivax* diberikan selama 14 hari dengan dosis 0,25mg/kgBB. Untuk pengobatan malaria lebih rinci dapat dilihat pada tabel 2.2 dan tabel 2.3

Tabel 2.2. Pengobatan *P. Falciparum* Dan *P. Knowlesi* Menurut Berat Badan Dengan DHP Dan Primaquin.

Hari	Jenis obat	Jumlah Tablet Perhari Menurut Berat Badan								
		< 5 kg	5-6 kg	>6-10 kg	11-17 kg	18-30 kg	31-40 kg	41-51 kg	60-80 kg	>80 kg
		0-1 bulan	2-6 bulan	<6-11 bulan	1-4 tahun	5-9 tahun	10-14 tahun	>15 tahun	>15 tahun	>15 tahun
1-3	DHP	1/3	1/2	1/2	1	1/2	2	3	4	5
1	Primaquin	-	-	1/4	1/4	1/2	3/4	1	1	1

Tabel 2.3. Pengobatan *P. Vivax* Menurut Berat Badan Dengan DHP Dan Primaquin

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet perhari menurut berat badan								
		<5 kg	5-6 kg	>6-10 kg	11-17 kg	18-30 kg	31-40 kg	41-51 kg	60-80 kg	>80 kg
		0-1 bulan	2-6 bulan	<6-11 bulan	1-4 tahun	5-9 tahun	10-14 tahun	>15 tahun	>15 tahun	>15 tahun
1-3	DHP	1/3	1/2	1/2	1	1 1/2	2	3	4	5
1-14	Primaquin	-	-	1/4	1/4	1/2	3/4	1	1	1

2). Pengobatan *P. Vivax* Atau *Ovale* Yang kambuh (*Relaps*)

Untuk pengobatan malaria jenis *P. vivax* ataupun *P. ovale* yang *relaps* diberikan dengan regimen DHP dan primaquine. Tetapi dosis primaquin ditingkatkan menjadi 0,5 mg/kgBB/hari (Kemenkes RI., 2018). Dan pemberian primaquin selama 14 hari. Pada penderita perlu pengecekan enzim G6PD yang diketahui melalui anamnesis dengan riwayat dan keluhan warna urin coklat hingga kehitaman setelah mengonsumsi obat golongan sulfa, primaquin, kina, klorokuin dan lain-lain, pengobatan diberikan perminggu dengan rentang hari yang sudah ditentukan. Primaquin dengan dosis 0,76mg/kgBB dan klorokuin dengan dosis 10mgbas/kkBB diberikan secara bersamaan dengan pemberian 1 kali perminggu selama 8 minggu sampai 12 minggu (Fitriany dan Sabiq, 2018).

3). Pengobatan *P. Malarie*

P. malarie diberikan DHP sekali perhari selama 3 hari dengan dosis sama dengan pengobatan jenis *plasmodium* lainnya (Kemenkes RI., 2018). Untuk pengobatan malaria belum ada bukti luas tentang resistens klorokuin. Oleh karena itu pemberian klorokuin (hidrosi-klorokuin) masih dapat digunakan untuk pengobatan *P. malarie*. Pengobatan *P. malarie* cukup diberikan dengan klorokuin 1 kali perhari selama 3 hari, dengan dosis total 25 mgbas/kgBB. Pengobatan juga dapat diberikan berdasarkan golongan umur penderita (Fitriany dan Sabiq, 2018).

4). Pengobatan *Mix Infection* (*P. Falciparum* dan *P. Vivax/ P. Ovale*.)

Pengobatan infeksi campur (*Mixed infection*) yang memiliki riwayat infeksi lebih dari dua jenis parasit *plasmodium* diberikan DHP selama 3 hari dan dikombinasi primaquin dengan dosis 0,25 mg/kgBB/hari selama 14 hari.

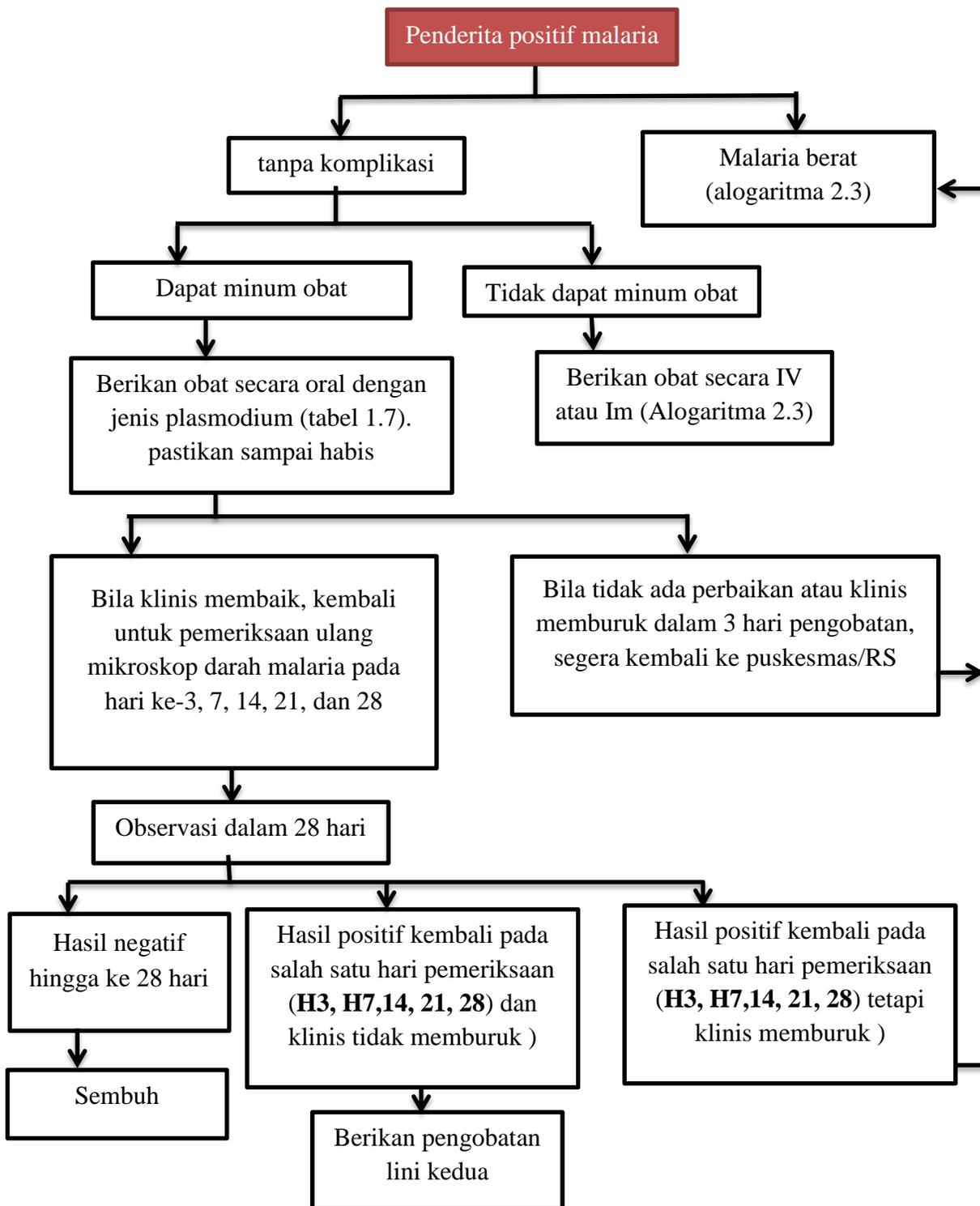
Tabel 2.4 Pengobatan *Mix Infection* Dengan DHP dan Primaquin.

Hari	Jenis Obat	Jumlah Tablet Perhari Menurut Berat Badan								
		< 5 kg	5-6 kg	>6-10 kg	11-17 kg	18-30 kg	31-40 kg	41-51 kg	60-80 kg	>80 kg
		0-1 bulan	2-6 bulan	<6-11 bulan	1-4 tahun	5-9 tahun	10-14 tahun	>15 tahun	>15 tahun	>15 tahun
1-3	DHP	1/3	1/2	1/2	1	1 1/2	2	3	4	5
1-14	Primaquin	-	-	1/4	1/4	1/2	3/4	1	1	1

5). Pengobatan Malaria Pada Ibu Hamil

Infeksi malaria pada wanita hamil dikaitkan dengan risiko tinggi morbiditas dan mortalitas ibu dan perinatal. Walaupun mekanismenya kurang dipahami, wanita hamil memiliki respon imun yang berkurang dan oleh malaria tidak begitu efektif. Selain itu, parasit malaria menyita dan bereplikasi di plasenta. Wanita hamil tidga kali lebih mungkin terserang penyakit parah daripada wanita tidak hamil yang terinfeksi didaerah yang sama. Infeksi malaria selama kehamilan menyebabkan kelahiran prematur, keguguran, berat lahir rendah, infeksi bawaan, dan kematian perinatal. Untuk wanita hamil yang didiagnosis dengan malaria tanpa komunikasi yang disebabkan oleh *P. malarie* dan *P. vivax*, *P. ovale* atau sensitive terhadap klorokuin *P. falciparum* infeksi, pengobatan segera dengan klorokuin direkomendasikan. Untuk wanita di trisemester kedua atau ketiga, artemeter-lumefantine adalah opsi tambahan. Untuk wanita hamil yang didiagnosis tanpa komplikasi yang disebabkan oleh resisten klorokuin *P. falciparum* infeksi, wanita dalam trisemester kedua dan ketiga dapat diobati dengan arthemeter-lumefantrine, dan untuk semua trismester, mefloquin atau kombinasi quinine sulfat dan klindamicin direkomendasikan. Pengobatan kina harus dilanjutkan selama 7 hari untuk infeksi yang didapati diasia tenggara dan selama 3 hari untuk infeksi yang didiagnosis dengan malaria tanpa komplikasi yang disebabkan oleh resisten klorokuin *P. vivax* infeksi, pengobatan segera

dengan arthemeter-lumefantrine (trimester kedua dan ketiga) atau mefloquine (semua trimester) direkomendasikan. Doksisisiklin dan tetrasiklin umumnya tidak diindikasikan untuk digunakan pada wanita hamil. Namun, dalam kasus yang jarang terjadi, doksisisiklin atau tetrasiklin dapat digunakan dalam kombinasi dengan kina jika opsi pengobatan lain tidak tersedia atau tidak ditoleransi, dan manfaat menambahkan doksisisiklin atau tetrasiklin dinilai lebih besar daripada risikonya. Menurut label AS-nya, artovaquone/proguanil tidak diindikasikan untuk digunakan pada wanita hamil karena tidak ada studi yang memandai dan terkontrol dengan baik pada wanita hamil. Namun, untuk wanita hamil yang didiagnosis dengan malaria tanpa komplikasi yang disebabkan oleh resisten klorokuin *P. falciparum* infeksi, atovaquone-proguanil dapat digunakan jika pilihan pengobatan lain tidak tersedia atau tidak ditoleransi, dan jika manfaat potensial dinilai lebih besar daripada risiko potensial. Untuk *P. vivax* atau *P. ovale* infeksi, primaquine phosphate dan tafenoquine untuk pengobatan radikal hypnozite tidak boleh diberikan selama kehamilan. Pasien hamil dengan *P. ovale* infeksi harus dipertahankan pada profilaksis klorokuin selama masa kehamilan mereka. Dosis chemoprophylactic cloroquine phosphate adalah 300mg basa (= 500 mg garam) melalui mulut sekali perminggu. Setelah melahirkan, pasien hamil dengan *P. vivax* dan *p. ovale* infeksi yang tidak memiliki defisiensi G6PD, pengobatan selanjutnya dengan primaquine phosphate atau tafenoquine diperlukan, tetapi akan tergantung pada menyusui. Jika menyusui, salah satu obat dapat digunakan. Untuk wanita yang menyusui bayi dengan aktivitas G6PD normal, primaquine phosphate dapat diberikan. Tafenoquine tidak dianjurkan selama menyusui (CDC, 2019).



Gambar 2.3. Alogaritma Tatalaksana Penderita Malaria (Kemenkes RI, 2018)

2. Pengobatan Malaria Berat

Pasien yang dianggap memiliki manifestasi penyakit yang berat harus diobati secara cepat dengan terapi antimalaria parental terlepas dari spesies malaria yang terlihat pada apusan darah. Jika malaria berat diduga kuat tetapi diagnosis laboratorium tidak dapat dibuat pada waktu itu, darah harus dikumpulkan untuk tes diagnostic segera setelah tersedia dan obat malaria parental harus mulai diberikan. semua pasien dengan malaria berat, terlepas dari spesies yang menginfeksi, harus diobati dengan artesunat intravena (IV). Malaria berat dapat berkembang dengan cepat dan harus diobati sesegera mungkin. Apabila artesunat IV tidak tersedia, maka penyediaan layanan kesehatan dapat mempertimbangkan untuk merawat pasien dengan antimalaria oral. Penyediaan layanan kesehatan perlu memutuskan rute yang paling memungkinkan untuk memberikan obat bagi pasien yang tidak dapat mentoleransi. Untuk pasien koma, tabung nasogastric dapat dipertimbangkan. Salah satu antimalaria yang tercantum dibawah ini dapat diberikan. Klindamisin IV dan tetrasiklin IV seperti doksisisiklin tidak direkomendasikan. Obat-obat ini adalah antimalaria yang bekerja lambat yang tidak akan berpengaruh sampai setelah 24 jam, dan bukan antimalaria yang efektif untuk pengobatan malaria berat.

Jika artesunat IV belum tersedia, maka alternatif lain diberikan antimalaria oral sebagai berikut;

- Artemether/lumefantrine tablet segera diberikan 1 tablet mengandung artemether 20 mg dan lumefantrine 20 mg. dosis awal diberikan low-dose, maka jika diperlukan, ikuti dosis kedua 8 jam kemudian. Berikut pemberian artemether/ lumefantrine berdasarkan berat badan;

Tabel 2.5. Pemberian Artemether/ Lumefanrine Berdasarkan Berat Badan

Berat badan	Pemberian obat
5-14 kg	1 tablet
15-24 kg	2 tablet
25-35 kg	3 tablet
>35 kg	4 tablet

- Formulasi atovaquone/proguanil : dewasa (250mg atovaquone/100 mg proguanil) dan pediatrik (62,5mg atovaquone/25 mg proguanil) tersedia.

Tabel 2.6. Pemberian Atovaquone/Proguanil Berdasarkan Berat Badan

Berat badan	Pemberian obat
Dewasa	4 tablet sebagai satu dosis
Anak-anak > 5kg : dosis berdasarkan berat badan	
5-8 kg	2 Peds
9-18 kg	3 peds
11-20 kg	1 tab dewasa
21-30 kg	3 tab dewasa
>40 kg	4 tab dewasa

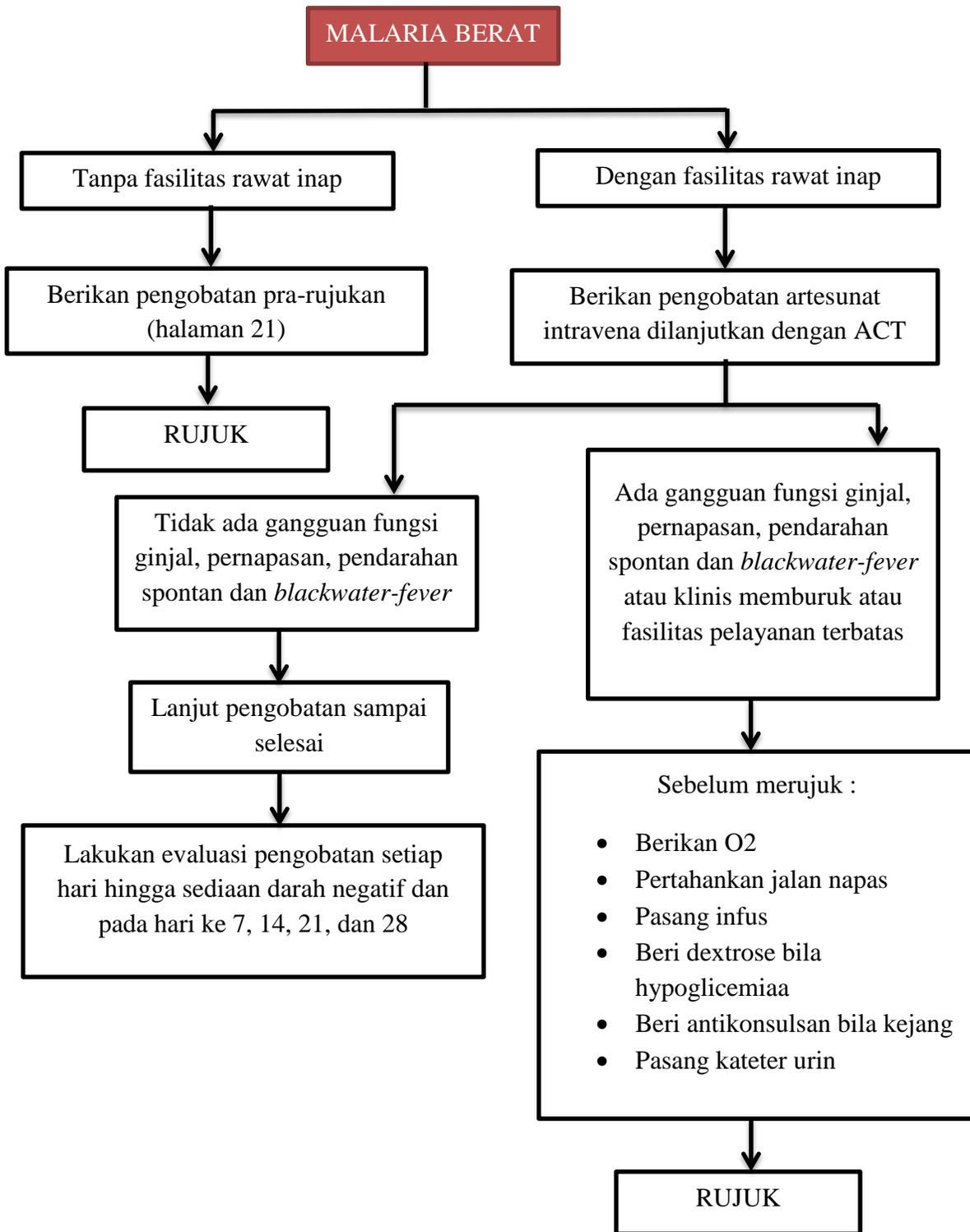
- Kina dewasa : 650 mg (garam) setiap 8 jam. Anak-anak 10 mg (garam)/kg setiap 8 jam.
- Mefloquine (karena resiko efek samping neuropsikiatrik yang parah pada dosis pengobatan, mefloquine hanya boleh digunakan jika atovaquone/proguanil atau kina tidak tersedia, dan berdasarkan penilaian penyedia layanan kesehatan bahwa perawatan diperlukan sebelum kedatangan IV artesunat) : dewasa : 750 mg garam sebagai dosis awal, kemudian pemberian selanjutnya 500 mg garam 5-12 jam. Anak-anak: 15 mg garam/kg dosis awal dan 10 mg garam/kg 6-12 jam setelah dosis awal.

Jika artesunat IV tersedia maka pengobatan oral tidak diberikan. Dosis artesunat IV adalah sebagai berikut ;

- Dewasa dan anak-anak ≥ 20 kg : 2,4 mg/kg pada 0jam, 12 jam, dan 24 jam; dan 48 jam
- Anak-anak <20 kg: 3,0 mg/kg pada 0 jam, 12 jam, 24 jam dan 48 jam.

Pemberian artesunat IV merupakan pilihan utama dan sangat ditoleransi baik dan aman untuk bayi maupun dewasa. Apabila pasien mengalami anemia, susah bernapas, hypoglicemiaa, edema paru maka perlu pemberian infus dexrosa 5% atau NaCl 0,9% diberikan selama 4 jam,

diulang setiap 8 jam dan O2 dianjurkan sampai pasien dapat meminum obat (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia 2018).



Gambar 2.4. Alogaritma Tatalaksana Malaria Berat (Kemenkes RI, 2018)

2.2.Diabetes Mellitus

2.2.1. Definisi Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus merupakan sekelompok gangguan metabolisme yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia kronis yang diakibatkan oleh defek sekresi insulin, aksi insulin, atau keduanya (Association, 2018). DM adalah kumpulan gejala yang timbul akibat kerusakan oleh sekresi insulin atau fungsi insulin yang terganggu sehingga mengalami gangguan metabolisme glukosa dalam mengontrol kadar gula dalam darah (Anani *et al.*,2012).

2.2.2. Klasifikasi Diabetes Mellitus

Menurut ADA (Association, 2018) Diabetes di klasifikasikan dalam beberapa kategori sebagai berikut ;

a. Diabetes Tipe 1

DM tipe I adalah penyakit autoimun kronis yang terkait dengan penghancuran sel-sel β pankreas penghasil insulin secara selektif (Ozougwu *et al*, 2013). Pada DM tipe ini ada kekurangan insulin yang lengkap, dan juga mengalami ketoasidosis dan mengalami koma dan akhirnya meninggal jika kekurangan insulin. Penyebab lain dari kerusakan sel β antara lain autoimun dan idiopatik. Kelainan autoimun pada organ dengan kecenderungan genetik yang ditemukan oleh lokus histokompatibilitas utama pada kromosom. Kerusakan sel β pankreas sehingga yang menyebabkan produksi insulin terhenti (Maraschin, 2013).

b. Diabetes tipe 2

DM tipe 2 disebabkan oleh kombinasi kekurangan dalam sekresi dan aksi insulin. Kegagalan sel yang progresif adalah fitur penting dari DM tipe II ini. Penghancuran tidak dimediasi oleh kekebalan tubuh dan jarang berkembang ke titik dimana pasien menjadi tergantung pada insulin untuk bertahan hidup. Ketoasidosis jarang terjadi dan biasanya dikaitkan dengan penyakit penyerta lain. Penyakit ini umumnya terjadi pada usia 40 tahun, tetapi sekarang terbukti meningkat pada orang dewasa muda dan remaja karena peningkatan obesitas. DM tipe II dikaitkan dengan beberapa perubahan metabolisme termasuk obesitas, hipertensi, dyslipidemia, dan pasien memiliki resiko peningkatan kanker. Penyebab spesifik DM tipe ini tidak diketahui (Maraschin, 2013).

c. Diabetes mellitus gestasional (GDM)

GDM merupakan diabetes dengan onset atau pengakuan pertama selama kehamilan. Risiko GDM lebih besar dengan usia yang lebih tua, etnitas, indeks massa tubuh sebelum kehamilan, jumlah kehamilan sebelumnya riwayat diabetes keluarga episode GDM sebelumnya dan bayi makrossomik, pengakuan sangat penting karena bawah perawatan dapat menyebabkan hasil yang merugikan bagi ibu dan janin (makrosomia dan neonatus) (Maraschin, 2013). Peningkatan hormon-hormon antagonis insulin antara lain progesterone, estrogen, human placenta lactogen dan kortisol menyebabkan terjadinya resistensi insulin dan peningkatan kadar glukosa darah pada ibu hamil. GDM menyebabkan komplikasi yang signifikan dan berpotensi bagi ibu dan janin termasuk preklampsia, eklampsia, polihidraminon, makrosomia janin, trauma kelahiran, kelahiran operatif, komplikasi metabolik neonatal dan kematian perinatal. Selain itu juga GDM muncul karena kelainan genetik yaitu kurangnya glikogenesis, dan konsentrasi gula darah tinggi. Perubahan fisiologi, akan terjadi suatu keadaan dimana fungsi insulin mejadi tidak optimal dan resistensi terhadap efek insulin, akibatnya kandungan glukosa dalam plasma ibu bertambah, kadar glukosa dalam darah tinggi, tetapi kadar insulin tetap tinggi. Melalui difusi terfasilitasi dalam membran plasenta, dimana sirkulasi janin juga ikut terjadi kandungan glukosa abnormal (Rahayu dan Rodiani, 2016). Menurut American Diabetes Assosiation (ADA) mengatakan bahwa DM berkaitan dengan faktor risiko yang tidak dapat diubah yaitu umur >45 tahun, etnik riwayat melahirkan bayi dengan berat badan lahir >4000 gram atau riwayat pernah menderita DM gestasional.

d. Jenis spesifik dari diabetes dalam beberapa kasus lain,

Diabetes mellitus yang mengalami diabetes (seperti diabetes neonatal dan diabetes onset kematangan pada muda, penyakit pada pankreas eksokrin (seperti cystic brosis dan pankreatitis), dan diabetes yang diinduksi obat atau bahan kimia (seperti penggunaan glukokortikoid, dalam pengobatan HIV/AIDS, atau setelah transplantasi organ).

Diabetes neonatal merupakan diabetes bawaan yang terjadi dibawah usia 6 bulan. Diabetes neonatal dapat bersifat sementara ataupun permanen, paling sering disebabkan oleh ekspresi gen yang berlebihan pada kromosom 6Q24. Diabetes neonatal permanen disebabkan oleh mutasi dominan autosom pada gen yang mengkode KIR 6.2 subunit (KCN11) dan subunit SUR1 (ABCC8) dari saluran KATP sel-b. penyebab utama terjadinya diabetes neonatal disebabkan oleh mutasi gen insulin. Sedangkan pada Maturity-onset diabetes of the young (MODY) sering

ditandai dengan timbulnya hiperglikemia pada usia dini. Risiko terserang penyakit ini pada usia muda dibawah umur 25 tahun dan juga dapat terjadi pada usia lebih tua. MODY dikarakteristikan dengan gangguan sekresi dalam tubuh dengan minimal atau tidak ada efek pada aksi insulin dengan tidak adanya obesitas berdampingan (American Diabets Association, 2018).

2.3. Kadar Glukosa Darah

2.3.1. Pengertian Kadar glukosa Darah

Kadar gula (glukosa) darah yaitu kadar glukosa yang terdapat dalam darah yang terbentuk dari karbohidrat dalam makanan dan disimpan sebagai glikogen di hati dan otot rangka. Kadar gula darah tersebut merupakan sumber energi utama bagi sel tubuh di otot dan jaringan. Tanda seseorang mengalami DM apabila gula darah puasa diatas atau sama dengan 126 mg/dl (Rachmawati, 2015).

2.3.2. Hubungan Kadar Gula Darah Dan Insulin

Salah satu peran insulin adalah menstimulasi penyimpanan energi makanan dalam bentuk glikogen dalam hepatosit dan otot rangka, setelah konsumsi makanan. Selain itu, itu insulin merangsang hepatosit untuk mensintesis dan menyimpan trigliserida yang menyebabkan peningkatan kadar asam laktat bebas plasma. Asam lemak bebas diambil oleh banyak jaringan (kecuali otak) dan metabolisme untuk menghasilkan energi (Ozougwu *et al*, 2013). Selain itu juga insulin berperan dalam mengatur keseimbangan kadar glukosa dalam darah, akan tetapi jika karbohidrat atau *uptake glukosa* terlalu banyak, maka insulin tidak mampu menyeimbangkan kadar glukosa darah karena penumpukan glukosa sehingga terjadi hiperglikemi (Lemone, 2015). Tubuh membutuhkan energi, dimana energi dihasilkan dari glukosa. Tubuh perlu mengubah glukosa menjadi energi sehingga membutuhkan kerja insulin dalam memproduksi glukosa. Kadar glukosa dalam tubuh tidak boleh lebih dari 180 mg/ dl ataupun tidak boleh rendah dari 60 mg/ dl. Untuk mempertahankan kadar glukosa dalam darah tetap seimbang dan normal oleh karena itu membutuhkan insulin yang dikeluarkan melalui pankreas dan juga mengeluarkan hormone secara bersamaan (Rachmawati, 2015).

Tingginya kadar gula darah disebabkan oleh 2 hal yaitu penurunan kemampuan sel pankreas dalam mensekresi insulin sebagai respon terhadap glukosa dalam tubuh dan penurunan respon jaringan perifer terhadap insulin itu sendiri. Kadar gula darah yang tinggi disebabkan oleh

obesitas, sehingga menyebabkan sel β pankreas tidak bekerja dengan baik dalam mensekresi insulin dan terjadinya hiperinsulinemia. Pada resistensi insulin terjadi peningkatan glukosa dan penurunan penggunaan insulin didalam tubuh sehingga mengakibatkan hiperglikemia (Lemone, 2015). Untuk meningkatkan sensitivitas respon insulin agar dapat menurunkan kadar gula darah yang tinggi perlu pengaturan makan, diet, olahraga atau aktivitas fisik merupakan kunci utama pengendalian kadar gula darah dan menurunkan resiko gangguan kardiovaskuler seperti hiperinsulinemia, peningkatan sensitivitas insulin, penurunan lemak dan tekanan darah (Winta *et al.*, 2018).

Terjadinya peningkatan insulin (hiperinsulinemia) pada kasus malaria menyebabkan hypoglicemiaa terjadi peningkatan konsumsi glukosa oleh sel inang maupun parasit yang menginfeksi eritrosit dan gangguan akibat pengaruh cytokine dan aktivasi iNOS. Kadar gula darah merupakan glukosa yang terdapat dalam darah yang terbentuk dari karbohidrat dalam makanan dan disimpan sebagai glikogen dihati dan otot rangka. Glukosa merupakan sumber energi yang dihasilkan melalui aktivitas metabolik dari eritrosit. Glukosa mengalami fosforilasi oleh enzim glukosa 6-fosfat dehydrogenase melalui reaksi heksokinase. Jalur metabolisme glukosa-6-fosfat melalui *embolden meyerhoff glycolic* yang berasal dari piruvat atau laktat dan membutuhkan ATP. Didalam eritrosit glukosa-6-fosfat dimetabolisme melalui jalur pentose fosfat (Saleh, 2013).

Glucose-6-fosphate dehydrogenase (G6PD) adalah enzim yang biasanya melindungi dari pengaruh stress oksidatif dalam sel darah merah. Pada malaria berat sering terjadi kekurangan enzim dalam sel darah merah. Pada orang defisiensi G6PD dapat resistensi terhadap infeksi malaria terutama pada *P. falciparum*. salah satu teori mengatakan kekurangan enzim G6PD yang membutuhkan GSH yang menyebabkan kekurangan ribose, sehingga *merazoit* menjadi terganggu dalam produksi DNA dan RNA sehingga terjadi penurunan multiplikasi pada sel hospes. Energi sebagian besar jaringan dan fungsi sel berasal dari glukosa. Pembentukan energi juga dapat berasal dari metabolisme asam lemak, tetapi jalur ini kurang efisien dibandingkan dengan pembakaran langsung glukosa, dan proses ini juga menghasilkan metabolit-metabolit asam yang berbahaya apabila dibiarkan menumpuk, sehingga kadar glukosa didalam darah dikendalikan oleh beberapa mekanisme homeostatik yang dalam keadaan sehat dapat mempertahankan kadar dalam rentang 70-110mg/dl dalam keadaan puasa (Arsin, 2012).

Metabolisme glukosa, fruktosa dan galaktosa masuk melalui dinding usus halus kedalam aliran darah. Fruktosa dan galaktosa akan diubah dalam tubuh menjadi glukosa. Glukosa merupakan hasil akhir dari pencernaan dan diabsorpsi secara keseluruhan sebagai karbohidrat. Kadar glukosa dalam darah bervariasi dengan penyerapannya setelah makan akan mengalami peningkatan dan apabila belum makan atau belum ada makanan yang masuk dalam sel kadar glukosa akan menurun. Glukosa merupakan bagian penting didalam tubuh, dimana tubuh membutuhkan glukosa yang akan diubah menjadi energi. Glukosa disimpan sebagai glikogen didalam sel akan diubah kembali menjadi glukosa oleh aksi dari glikogen (hormon lain yang disekresi oleh pankreas) dan adrenalin yaitu suatu hormon yang disekresi oleh kelenjar adrenalin (Kee *et al.*,2007).

2.3.3. Strategi Pengendalian Kadar Gula Darah

Strategi pengendalian kadar gula darah dapat dikontrol dengan cara sebagai berikut:

1. Diet

Tujuan dari terapi diet pada pasien DM adalah menghindari kenaikan kadar gula darah yang pesat dan cepat setelah makan. Diet untuk pasien DM ialah menu yang seimbang dan sehat yang memiliki karbohidrat, lemak, proteinnya dalam jumlah yang sesuai dengan keadaan pasien. Diet digunakan untuk melihat keberhasilan pengendalian kadar gula darah agar komplikasi penyakit DM tidak terjadi atau memudahkan penyembuhan bagi komplikasi yang sudah ada. Pada pasien DM tipe 1, makanan yang dikonsumsi dengan porsi banyak atau sedikit harus diikuti dengan suntikan insulin karena organ pankreas sudah tidak dapat bekerja kembali. Sementara pada pasien DM tipe II yang pada umumnya mengalami peningkatan berat badan di atas normal (Obesitas), diet sangat berperan penting dalam menurunkan indeks masa tubuh pasien dan menurunkan lemak (Rachmawati, 2015). Pengaturan diet yang perlu diperhatikan ialah jenis makanan, jam makan, jumlah makanan yang dikonsumsi. Karena pola makan yang salah, kurangnya mengonsumsi sayur dan buah, mengonsumsi daging-dagingan cenderung menyebabkan berat badan naik hingga obesitas, sehingga pola makan perlu diperhatikan (Nasution *et al.*, 2018).

2. Olahraga

Olahraga merupakan salah satu aktivitas fisik yang berguna sebagai pengontrol kadar gula darah dan penurunan berat badan yang obesitas pada penderita diabetes mellitus. Berolahraga pada diabetes mellitus memiliki peran penting antara lain menurunkan kadar glukosa darah, mencegah berat badan berlebih, gangguan lipid darah, mencegah komplikasi dan peningkatan tekanan darah. Selain itu juga olahraga secara langsung berhubungan dengan peningkatan kecepatan pemulihan glukosa otot (seberapa banyak otot mengambil glukosa dari aliran darah). Berolahraga menurunkan glukosa yang tersimpan, dimana berolahraga membutuhkan otot, sehingga otot dapat menggunakan glukosa yang tersimpan dalam otot. Otot mengisi kekosongan dengan mengambil glukosa yang tersimpan dalam darah yang menjadi suatu energi yang dibutuhkan oleh tubuh. Penurunan glukosa dalam darah mengakibatkan pengendalian glukosa darah dan memperbaiki pemakaian insulin (Rondonuwu *et al.*, 2016).

Olahraga sangat membantu dalam pemrograman mengatasi dan pengobatan DM karena sering berolahraga dapat membantu dalam menurunkan kadar gula darah dan juga dapat mencegah komplikasi akibat DM (Rachmawati, 2015). Penelitian yang telah dilakukan di Cina, seseorang dalam hidupnya yang kurang aktif fisik maka cadangan glikogen atau lemak tetap tersimpan dan tertumpuk di dalam tubuh sehingga memicu timbulnya penyakit degeneratif salah satunya adalah DM (Frankilawati, 2013). Aktifitas fisik yang dapat mengontrol kadar gula darah, glukosa akan diubah menjadi energi pada waktu beraktivitas fisik sehingga mengakibatkan insulin semakin meningkat sehingga kadar gula darah akan berkurang (Nasution *et al.*, 2018).

3. Menjaga Berat Badan

Berat badan yang berlebih atau obesitas sangat mempengaruhi peningkatan kadar gula darah, karena semakin banyak jaringan lemak pada maka jaringan tubuh dan otot akan semakin resisten dan insulin akan bekerja keras sehingga menyebabkan resisten. Jaringan lemak dapat memblokir kerja insulin sehingga glukosa tidak dapat diangkut ke dalam sel dan menumpuk dalam peredaran darah. Oleh karena itu penurunan berat badan bagi pasien yang obesitas penting dilakukan agar glukosa dan obat-obatan pun akan bekerja dengan lebih baik (Rachmawati, 2015). Obesitas terjadi karena ketidakseimbangan antara asupan energi dengan keluarannya energi, dimana asupan energi lebih tinggi dan energi yang keluar rendah sehingga terjadinya kelebihan energi selanjutnya disimpan dalam bentuk jaringan lemak (Purwandari, 2014).

4. Obat

Apabila diet dan olahraga teratur sudah dilakukan namun pengendalian kadar gula darah belum tercapai maka dilakukan pemberian obat diabetes yang sesuai. Antidiabetes merupakan penunjang membantu insulin dalam bekerja lebih keras. Pada DM tipe I dengan pankreas yang sudah tidak dapat memproduksi hormon insulin untuk mengatasi kadar gula darah yang tinggi, sehingga pasien mutlak membutuhkan insulin. Sementara pada pasien DM tipe II, pasien perlu mengonsumsi obat-obatan untuk mencegah kadar glukosa yang tinggi dan perlu kombinasi insulin. Adapun macam-macam obat untuk mengontrol kadar glukosa pada pasien DM seperti Tiazolidinedion, pramlintide asetat, inhibitor alfa glukosidase dan sulfolurea (Rachmawati, 2015).

5. Pemeriksaan gula darah

Pemeriksaan kadar gula darah merupakan suatu pengukuran langsung terhadap keadaan pengendalian kadar gula darah pasien pada waktu tertentu saat dilakukan pengujian. Pemeriksaan gula darah sebaiknya dilakukan secara teratur dengan tujuan agar kadar gula darah dapat terkendali. Dan juga jangan dilakukan pada saat sedang sakit ataupun stress karena kondisi dapat menyebabkan peningkatan kadar gula darah. Selain itu juga perlu menghindari olahraga berat sehari sebelumnya karena dapat menurunkan angka pengukuran kadar gula akibat proses pembakaran glukosa untuk energi (Rachmawati, 2015).

2.3.4. Macam Kontrol Kadar Gula Darah

1. Kadar Gula Darah Sewaktu

Pemeriksaan kadar gula darah sewaktu merupakan pemeriksaan kadar gula darah yang dilakukan setiap waktu, tanpa ada syarat puasa dan makan. Pemeriksaan gula darah sewaktu (GDS) dilakukan 4 kali sehari dan dilakukan tanpa ada persyaratan tertentu. Pemeriksaan GDS tidak menggambarkan pengontrolan DM jangka panjang atau pengontrolan kadar gula darah hanya selama kurang lebih 3 bulan. Hasil pemeriksaan GDS normalnya berkisar 80-140 mg/dl dan dilakukan untuk mengatasi masalah yang timbul akibat perubahan kadar gula darah secara mendadak (Rachmawati 2015).

2. Kadar Gula Darah Puasa

Pemeriksaan kadar gula darah puasa (GDP) merupakan pemeriksaan yang dilakukan setelah pasien berpuasa selama 8-10 jam. GDP dilakukan bertujuan untuk mengetahui dan mendeteksi adanya reaksi hypoglicemiaa atau DM. pemeriksaan GDP ini dilakukan minimal 3 bulan sekali dan hasil pemeriksaan normal GDP berkisar 70-100 mg.dl (Rachmawati, 2015). Apabila.kadar GDP di atas 7,0 mmol/dl (126 mg/dl) dan 2 jam sesudah makan di atas 11,1 mmol/dl (200 mg/dl) makan seseorang diagnosis mengalami DM (Association, 2018).

3. Kadar Gula Darah 2 Jam Setelah Makan (*Postprandial*)

Pemeriksaan. kadar *postprandial*. merupakan pemeriksaan kadar gula darah yang dilakukan. 2 jam setelah makan yang bertujuan untuk mendeteksi adanya diabetes atau reaksi hypoglicemiak. Sama halnya dengan pemeriksaan GDP pemeriksaan ini juga dilakukan minimal 3 bulan sekali dan hasil kadar gula didalam darah akan mencapai kadar yang paling tinggi pada saat dua.jam setelah makan. Normalnya kadar gula darah tidak akan melebihi 180 mg per 100 cc darah (Rachmawati, 2015).

Tabel 2.7 Kriteria Pengendalian Diabetes Mellitus (Association, 2018)

Kadar gula Darah	Normal (mg/dl)	Pre-diabetes (mg/dl)	Diabetes (mg/dl)
Gula darah sewaktu (GDS) (mg/dl)	<140	140-179	≥200
Gula darah puasa (GDP) (mg/dl)	<100	100-125	≥126
Gula darah 2 jam sesudah makan (mg/dl)	<140	140-199	≥200

2.4. Analisis Data

2.4.1. Uji Normalitas

Uji normalitas ini digunakan untuk mengetahui data dalam variabel terdistribusi secara normal atau tidak. Uji normalitas ialah uji untuk mengukur apakah data kita memiliki terdistribusi secara normal sehingga dapat dipakai dalam statistik parametrik, jika data tidak terdistribusi secara normal dapat dipakai statistik non parametrik. Uji normalitas merupakan perbandingan data yang diperoleh dan data terdistribusi normal yang memiliki nilai standar devisiasi dan nilai mean yang sama dengan data kita. Normalitas data dapat dilihat dengan menggunakan uji chi square dan *uji Kolmogorov-smirnov* dan uji Z (Sujarweni, 2015: 41).

Pengujian normalitas yang digunakan adalah uji *Kolmogorov-smirnov*. Data dikatakan normal, apabila nilai signifikan lebih besar 0,05 pada ($P > 0,05$) sebaliknya, apabila nilai signifikan lebih kecil dari 0,05 pada $P (< 0,05)$ maka data dikatakan tidak normal (Sugiyono, 2012: 257). Adapun langkah-langkah pengujian normalitas menggunakan uji *Kolmogorov-smirnov* adalah sebagai berikut (Winarsunu, 2002):

1. Menentukan Hipotesis

H_0 : data berasal dari distribusi normal

H_1 : data berasal dari data tidak terdistribusi normal.

2. Menentukan Rata-Rata Data

3. Menghitung Standart Devisiasi

$$SD = \sqrt{\frac{\sum(xi - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

4. Menghitung Z Score Untuk I = data ke-n

$$z = \frac{Xi - \bar{X}}{SD}$$

5. Mencari F_s , dengan cara melihat tabel distribusi normal

6. Menentukan F_s , dengancara $\frac{F_{kum}}{n}$

7. Menentukan $|F_t - F_s|$

8. Kesimpulan pengujian :

Kesimpulan pengujian didapat dengan membandingkan nilai D maks $|F_t - F_s|$ dengan D tabel.

9. Kriteria pengujian :

Jika $D_{maks} > D_{tabel}$ maka H_0 ditolak artinya data tidak berasal dari distribusi normal

Jika $D_{maks} \leq D_{tabel}$ maka H_0 diterima artinya data berasal dari distribusi normal.

10. Keterangan

z = transformasi dari angka ke notasi pada distribusi normal

X_i = angka pada data

\bar{X} = rata-rata data

SD = Standar Deviasi

n = jumlah data

F_t = probabilitas kumulatif normal

F_s = probabilitas kumulatif nempiris

2.4.2. Uji Chi-square

Chi-square sering disebut dengan kai kuadrat. *Chi square* adalah salah satu jenis uji komparatif non parametris yang dilakukan pada dua variabel, dimana skala data kedua variabel adalah nominal. (apabila dari 2 variabel, ada 1 variabel dengan skala nominal maka dilakukan uji *chi-square* dengan merujuk bahwa harus digunakan uji pada derajat yang terendah). Uji *chi square* digunakan untuk melihat ketergantungan antara variabel bebas dan variabel tergantung berskala nominal atau ordinal. Prosedur uji *chi square* membuat tabulasi satu variabel atau variabel kedalam kategori-kategori dan menghitung angka statistik *chi-square*. Untuk satu variabel dikenal sebagai uji keselarasan atau *goodness of fit test* yang berfungsi untuk membandingkan frekuensi yang diamati (F_o) dengan frekuensi yang diharapkan (f_e). jika terdiri dari dua variabel dikenal sebagai uji independent yang berfungsi untuk hubungan dua variabel. Seperti sifatnya, prosedur uji *chi-square* dikelompokkan dalam statistik uji non parametrik (Wahyudi dan Djamaris, 2018) .

Membandingkan frekuensi kategori teoritis (yang diharapkan) dari populasi dengan frekuensi kategori actual (observasi). Perbandingan ini akan membuktikan apakah frekuensi kategori teoritis sama dengan frekuensi actual.

$$X^2 = \sum_i^j \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

Keterangan :

O_{ij} = frekuensi pengamatan (*observed value*)

E_{ij} = frekuensi harapan (*Expected value*)

Uji *chi-square* merupakan uji non parametris yang paling banyak digunakan. Namun perlu diketahui syarat-syarat uji ini adalah, frekuensi responden atau sampel yang digunakan besar, sebab ada beberapa syarat dimana *chi-square* dapat digunakan;

- a. Tidak ada sel dengan nilai frekuensi kenyataan atau disebut juga actual count (F_o) sebesar 0 (nol)
- b. Apabila bentuk tabel kontingensi 2x2, maka tidak boleh ada 1 cell saja yang memiliki frekuensi harapan atau disebut juga *expected count* (F_h) kurang dari 5
- c. Apabila bentuk tabel lebih dari 2x2, missal 2x3, maka jumlah cell dengan frekuensi harapan yang kurang dari 5 tidak boleh lebih dari 20%.

2.4.3. Uji Regresi Linear berganda

Regresi yang memiliki satu variabel dependent atau lebih variabel independent. Model persamaan regresi linear berganda dengan rumus sebagai berikut (Sujarweni, 2015);

$$Y = a + b_1X_1 + b_2X_2$$

keterangan :

Y= variabel dependent

A = harga konstanta

b1 = koefisien regresi pertama

b2 = koefisien regresi kedua

X1 = variabel independent pertama

X2 = variabel independent kedua

Untuk menghitung regresi yaitu menghitung a, b1,b2 dapat menggunakan persamaan berikut: (untuk regresi dengan satu variabel dependent dan dua variabel independent).

$$b_1 = \frac{\sum(x_1y) \sum(x_2y) - (X_2y)(\sum x_1x_2)}{(\sum(x_1)^2)(\sum(x_2)^2) - (\sum x_1x_2)}$$

$$b_2 = \frac{\sum(x_1y) \sum(x_2y) - (X_2y)(\sum x_1x_2)}{(\sum x_1^2)(\sum x_2^2) - (\sum x_1x_2)}$$

$$a = \bar{y} - b_1\bar{x}_1 - b_2\bar{x}_2$$

Pengujian hipotesis

Mencari uji pasial t

$$se = \frac{\sqrt{\sum y^2 - (b1 \sum x1y + b2 \cdot \sum x2y)}}{n - k}$$
$$sb1 = se = \sqrt{\frac{\sum X2^2}{(\sum X1^2) (\sum X2^2) - (\sum X1 \cdot X2^2)}}$$
$$sb2 = se = \sqrt{\frac{\sum X2^2}{(\sum X1^2) (\sum X2^2) - (\sum X1 \cdot X2^2)}}$$

2.4.4. komparasi Independent Sampel T-Test

Uji hipotesis dua rata-rata populasi digunakan untuk menguji hipotesis perbedaan $\mu_1 - \mu_2$, diantara dua rata-rata populasi μ_1 dan μ_2 , yang didasarkan pada sampel random independent dari observasi n_1 dan n_2 . Asumsi yang digunakan dalam uji hipotesa dua rata-rata populasi adalah sampel yang diambil secara random dan independen, serta dipilih dari dua populasi dan $n_1 \geq 30$ dan $n_2 \geq 30$ (Sujarweni, 2015). Rumus menurut mendenhall dan Robert J.Beaver (1992); Sujarweni, 2015 ;

$$Z = \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) - D_0}{\sigma(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)} = \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) - D_0}{\sqrt{\frac{(\sigma_1)^2}{n_1} + \frac{(\sigma_2)^2}{n_2}}}$$

Keterangan :

Z = nilai Z yang dihitung

\bar{x}_1 = rata-rata x_1

\bar{x}_2 = rata-rata X_2

σ_1 = standar deviasi populasi 1

σ_2 = standar deviasi populasi 2

n_1 = Jumlah anggota sampel 1

n_2 = jumlah anggota sampel 2

$\mu_1 - \mu_2$ didapat dari pernyataan $H_0 : \mu_1 = \mu_2$, sehingga $\mu_1 - \mu_2 = D_0 = 0$

2.4.5. Uji Komparasi Paired Sampel T-Test

Uji *Paired T test* merupakan uji parametrik, yang digunakan untuk menguji beda dengan menggunakan dua rata-rata sampel untuk data yang berbentuk interval atau rasio. Untuk menghitung T-test yang digunakan untuk menguji hipotesis beda rata-rata dua sampel yang berkorelasi dapat menggunakan rumus; (Sujarweni, 2015)

$$\frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{(s_1)^2}{n_1} + \frac{(s_2)^2}{n_2} - 2r \left[\frac{s_1}{\sqrt{n_1}} \right] \left[\frac{s_2}{\sqrt{n_2}} \right]}}$$

Keterangan :

\bar{x}_1 = rata-rata sampel 1

\bar{x}_2 = rata-rata sampel 2

S_1 = deviasi standart sampel 1

S_2 = deviasi standar sampel 2

S_1^2 = variasi sampel 1

S_2^2 = variasi sampel 2

r = Korelasi antara 2 sampel

Varians data dua sampel dapat dirumuskan sebagai berikut :

$$S^2 = \frac{\sum \bar{x}_1 - \bar{x}_2}{(n-1)}$$

Sedangkan, standar deviasi sampel dapat dirumuskan sebagai berikut ;

$$S = \sqrt{\frac{\sum x_i - \bar{x}_2}{n-1}}$$

Keterangan :

s^2 = Varians sampel

s = Deviasi standar sampel

x_i = data sampel

\bar{x} = rata-rata data sampel

n = jumlah sampel

2.4.6. Hipotesis

Hipotesis *regresi linear berganda*

H0 = tidak terdapat pengaruh antara variabel dependent dan variabel independen (tidak ada hubungan antara kadar glukosa darah pasien malaria komplikasi DM dengan tingkat kesembuhan pasien)

H1 = terdapat pengaruh antara variabel dependent dan variabel independent (ada hubungan antara kadar gula darah pasien malaria komplikasi DM dengan tingkat kesembuhan pasien)

Hipotesis menggunakan *Paired T-Test*

H0 = tidak terdapat perbedaan antara kadar glukosa darah sebelum dan sesudah konsumsi obat

H1 = terdapat perbedaan antara kadar glukosa darah sebelum dan sesudah konsumsi obat.

Hipotesis menggunakan *Independent T-Test*

H0 = tidak terdapat perbedaan antara tingkat kesembuhan pada pasien komplikasi dan tanpa komplikasi DM

H1 = terdapat perbedaan antara tingkat kesembuhan pada pasien komplikasi dan tanpa komplikasi DM