



MALARIA dan FILARIASIS

Nopratilova | Ida Djafar | Riyani Setiyaningsih | Freggy Spicano Joprang
Tri Ramadhani | Alhara Yuwanda | Thaslifa | Maria Mardalena Martini Kaisar
Silphia Novelyn | Imrawati | Siti Alfiah | Novita Sari | Ronny



EDITOR:
Prof. dr. Tri Baskoro Tunggul Satoto, M.Sc., Ph.D.
Dr. Mubarak, M.Sc



MALARIA dan FILARIASIS

Malaria dan filariasis merupakan penyakit endemik infeksi yang masih menjadi masalah kesehatan utama di dunia. Penyakit ini dapat menjadi ancaman masyarakat khususnya di daerah tropis dan sub tropis. Buku Malaria dan filariasis yang berada ditangan pembaca diuraikan dengan bahasa yang sederhana dengan harapan para pembaca dapat memahaminya dengan baik. Buku ini terdiri dari 12 bab yaitu :

- BAB 1 Penyebab, Patogenesis, Manifestasi Klinis Malaria
- BAB 2 Strategi Pengendalian Malaria
- BAB 3 Karakteristik Host/Vektor dan Lingkungan yang Mendukung Penyebaran Penyakit Malaria
- BAB 4 Malaria Tropika Plasmodium Falciparum
- BAB 5 Malaria Tertiana Plasmodium Vivax
- BAB 6 Malaria Quartana Plasmodium Ovale
- BAB 7 Malaria Malariae Plasmodium Malariae
- BAB 8 Malaria Knowlesi Plasmodium Knowlesi
- BAB 9 Penyebab, Pathogenesis, dan Manifestasi Klinis Filariasis
- BAB 10 Dampak Filariasis dalam Kesehatan Manusia
- BAB 11 Wuchereria Brancofti
- BAB 12 Onchocerca Volvulus, Loa Loa

MALARIA DAN FILARIASIS

Nopratilova, B.Pharm., M.Clin.Pharm

Ida Djafar, S.Kep., Ns., M.Kep

Riyani Setiyaningsih, S.Si., M.Sc

dr. Freggy Spicano Joprang, M.Biomed

Dr. Tri Ramadhani, S.K.M., M.Sc

Alhara Yuwanda, S.Si, M.Si

Thaslifa, S.Si., M.Sc

Maria Mardalena Martini Kaisar., Ph.D

dr. Silphia Novelyn, M.Biomed

apt. Imrawati, S.Si., M.Si

Novita Sari, S.Si., M.Sc

dr. Ronny, Sp.Par.K



eureka
media aksara

PENERBIT CV.EUREKA MEDIA AKSARA

MALARIA DAN FILARIASIS

Penulis : Nopratilova, B.Pharm., M.Clin.Pharm
Ida Djafar, S.Kep., Ns., M.Kep
Riyani Setiyaningsih, S.Si., M.Sc
dr. Freggy Spicano Joprang, M.Biomed
Dr.Tri Ramadhani, S.K.M, M.Sc
Alhara Yuwanda, S.Si, M.Si
Thaslifa, S.Si., M.Sc
Maria Mardalena Martini Kaisar., Ph.D
dr. Silphia Novelyn, M.Biomed
apt. Imrawati, S.Si., M.Si
Novita Sari, S.Si., M.Sc
dr. Ronny, Sp.Par.K

Editor : Prof. dr. Tri Baskoro Tunggul Satoto, M.Sc., PhD
Dr. Mubarak, M.Sc

Desain Sampul : Eri Setiawan

Tata Letak : Meuthia Rahmi Ramadani

ISBN : 978-623-151-869-9

Diterbitkan oleh : **EUREKA MEDIA AKSARA, NOVEMBER 2023**
ANGGOTA IKAPI JAWA TENGAH
NO. 225/JTE/2021

Redaksi:

Jalan Banjaran, Desa Banjaran RT 20 RW 10 Kecamatan Bojongsari
Kabupaten Purbalingga Telp. 0858-5343-1992

Surel : eurekamediaaksara@gmail.com

Cetakan Pertama : 2023

All right reserved

Hak Cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun dan dengan cara apapun, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan teknik perekaman lainnya tanpa seizin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah, Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan buku yang berjudul “Malaria dan Filariasis”. Tak lupa juga mengucapkan salawat serta salam semoga senantiasa tercurahkan kepada Nabi Besar Muhammad SAW, karena berkat beliau, kita mampu keluar dari kegelapan menuju jalan yang lebih terang.

Kami ucapkan juga rasa terima kasih kami kepada pihak-pihak yang mendukung lancarnya buku ini mulai dari proses penulisan hingga proses cetak, yaitu orang tua kami, rekan-rekan kami, penerbit, dan masih banyak lagi yang tidak bisa kami sebutkan satu per satu. Dengan hadirnya buku ini, diharapkan pembaca dapat memahami dan mendapatkan wawasan mengenai Malaria dan Filariasis.

Malaria dan filariasis merupakan penyakit endemik infeksi yang masih menjadi masalah kesehatan utama di dunia. Penyakit ini dapat menjadi ancaman masyarakat khususnya di daerah tropis dan sub tropis. Buku Malaria dan filariasis yang berada ditangan pembaca diuraikan dengan bahasa yang sederhana dengan harapan para pembaca dapat memahaminya dengan baik. Buku ini terdiri dari 12 bab yaitu :

- BAB 1 Penyebab, Patogenesis dan Manifestasi Klinis Malaria
- BAB 2 Strategi Pengendalian Malaria
- BAB 3 Karakteristik Host/Vektor dan Lingkungan yang Mendukung Penyebaran Penyakit Malaria
- BAB 4 Malaria Tropika *Plasmodium Falciparum*
- BAB 5 Malaria Tertiana *Plasmodium Vivax*
- BAB 6 Malaria Quartana *Plasmodium Ovale*
- BAB 7 Malaria Malariae *Plasmodium Malariae*
- BAB 8 Malaria Knowlesi *Plasmodium Knowlesi*
- BAB 9 Penyebab, Patogenesis dan Manifestasi Klinis Filariasis
- BAB 10 Dampak Filariasis dalam Kesehatan Manusia
- BAB 11 *Wuchereria Brancofti*
- BAB 12 *Onchocerca volvulus* dan *Loa loa*

Kami sadar, masih banyak luput dan kekeliruan yang tentu saja jauh dari sempurna tentang buku ini. Oleh sebab itu, kami mohon agar pembaca memberi kritik dan juga saran terhadap karya buku ini agar kami dapat terus meningkatkan kualitas buku. Terima Kasih

Jakarta, 30 Oktober 2023

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR ISI	vi
BAB 1 PENYEBAB, PATOGENESIS DAN MANIFESTASI	
KLINIS MALARIA.....	1
A. Pendahuluan.....	1
B. Penyebab Malaria.....	2
C. Patogenesis Malaria	3
D. Manifestasi Klinis.....	9
DAFTAR PUSTAKA	14
BAB 2 STRATEGI PENGENDALIAN MALARIA	15
A. Pendahuluan.....	15
B. Tujuan Strategi Pengendalian Malaria.....	17
C. Pencegahan Penularan	17
D. Diagnosis Dini	25
E. Pengobatan.....	26
F. Pengawasan dan Manajemen Kasus	29
DAFTAR PUSTAKA	32
BAB 3 KARAKTERISTIK HOST/VEKTOR DAN	
LINGKUNGAN YANG MENDUKUNG PENYEBARAN	
PENYAKIT MALARIA.....	36
A. Host /Vektor	36
B. Mengapa Nyamuk dapat Berperan sebagai Vektor	37
C. Vektor Malaria, Distribusi dan Perilakunya	41
D. Faktor - Faktor Penyebab Terjadinya Peningkatan	
Kasus Malaria	46
DAFTAR PUSTAKA	50
BAB 4 MALARIA TROPIKA <i>Plasmodium Falciparum</i>	54
A. Pendahuluan.....	54
B. Epidemiologi.....	54
C. Siklus Hidup	56
D. Morfologi.....	59
E. Patogenesis.....	61
F. Diagnosis.....	62
G. Tatalaksana	62
DAFTAR PUSTAKA	63

BAB 5	MALARIA TERTIANA PLASMODIUM VIVAX.....	65
	A. Pendahuluan	65
	B. Persebaran Geografis P.vivax	66
	C. Siklus Hidup Malaria P. vivax.....	68
	D. Morfologi P.vivax.....	70
	E. Malaria P. vivax Relapse	74
	F. Gejala dan Tingkat Keparahan P. vivax	76
	G. Diagnosa P.vivax	77
	H. Kelompok Berisiko Malaria P.vivax	80
	I. Pengobatan malaria P. vivax.....	81
	J. Pencegahan Malaria P.vivax.....	83
	DAFTAR PUSTAKA.....	87
BAB 6	MALARIA QUARTANA PLASMODIUM OVALE.....	91
	A. Pendahuluan.....	91
	B. <i>Malaria Quartana</i>	92
	C. Diagnosa dan Gejala Penyakit Malaria Jenis Quartana.....	93
	D. Etiologi.....	96
	E. <i>Plasmodium 1</i>	96
	F. Patofisiologi <i>Plasmodium Ovale</i>	97
	G. Histopatologi Plasmodium Ovale Pada Sel Darah	99
	H. Pengobatan Malaria Quartana.....	102
	I. Pencegahan Penyakit Malaria Quartana	103
	DAFTAR PUSTAKA.....	106
BAB 7	MALARIA MALARIAE <i>Plasmodium Malariae</i>	107
	A. Epidemiologi.....	107
	B. Etiologi.....	109
	C. Siklus Hidup	110
	D. Pemeriksaan Laboratorium.....	117
	E. Pengobatan dan Pencegahan	123
	DAFTAR PUSTAKA.....	126
BAB 8	MALARIA KNOWLESI <i>Plasmodium Knowlesi</i>.....	129
	A. Pendahuluan.....	129
	B. Sejarah P. Knowlesi Pada Manusia	130
	C. Epidemiologi.....	131
	D. Siklus Hidup dan Vektor.....	133
	E. Morfologi.....	134

F. Patofisiologi	135
G. Diagnosis dan Pengobatan	137
DAFTAR PUSTAKA	140
BAB 9 PENYEBAB, PATOGENESIS DAN MANIFESTASI	
KLINIS FILARIASIS.....	143
A. Pendahuluan.....	143
B. Penyebab Filariasis Limfatik.....	144
C. Patogenesis.....	148
D. Manifestasi Klinis.....	149
DAFTAR PUSTAKA	152
BAB 10 DAMPAK FILARIASIS DALAM KESEHATAN	
MANUSIA	153
A. Pendahuluan.....	153
B. Pengertian Filariasis.....	154
C. Epidemiologi Filariasis.....	154
D. Penatalaksanaan Pengobatan	162
E. Dampak Filariasis dalam Kesehatan Manusia	163
F. Kesimpulan	164
DAFTAR PUSTAKA	165
BAB 11 WUCHERERIA BRANCOFTI	167
A. Taksonomi dan Pengertian <i>Wuchereria bancrofti</i>	167
B. Morfologi <i>Wuchereria bancrofti</i>	168
C. Siklus Hidup <i>Wuchereria bancrofti</i>	170
D. Vektor <i>Wuchereria bancrofti</i>	172
E. Host.....	172
F. Epidemiologi.....	174
G. Gejala Klinis.....	174
H. Penyebaran Penyakit	175
I. Pencegahan dan Pengendalian <i>Wuchereria Bancrofti</i>	175
J. Diagnosis Laboratorium <i>Wuchereria bancrofti</i>	176
K. Pengobatan <i>Wuchereria Bancrofti</i>	176
DAFTAR PUSTAKA	178
BAB 12 <i>Onchocerca volvulus dan Loa loa</i>.....	180
A. Pendahuluan.....	180
B. <i>Onchocerca Volvulus</i>	181
C. <i>Loa loa</i>	191

D. Kesimpulan	195
DAFTAR PUSTAKA.....	196
TENTANG PENULIS	200



MALARIA DAN FILARIASIS

Nopratilova, B.Pharm., M.Clin.Pharm
Ida Djafar, S.Kep., Ns., M.Kep
Riyani Setiyaningsih, S.Si., M.Sc
dr. Freggy Spicano Joprang, M.Biomed
Dr.Tri Ramadhani, S.K.M, M.Sc
Alhara Yuwanda, S.Si, M.Si
Thaslifa, S.Si., M.Sc
Maria Mardalena Martini Kaisar., Ph.D
dr. Silphia Novelyn, M.Biomed
apt. Imrawati, S.Si., M.Si
Novita Sari, S.Si., M.Sc
dr. Ronny, Sp.Par.K

BAB

1

PENYEBAB, PATOGENESIS DAN MANIFESTASI KLINIS MALARIA

Nopratilova, B.Pharm., M.Clin.Pharm

A. Pendahuluan

Malaria adalah penyakit yang mengancam nyawa yang terutama menyebar di negara-negara dengan iklim tropis dan subtropis. Malaria memiliki dampak yang sangat besar pada kesejahteraan masyarakat dan perkembangan ekonomi di berbagai negara. Selain mengakibatkan penyakit serius, malaria juga dapat menjadi hambatan bagi kemajuan sosial dan ekonomi, terutama di wilayah-wilayah dimana penyakit ini mewabah dengan intensitas yang tinggi. Walaupun ada kemungkinan untuk mencegah dan mengobatinya, jika diagnosis dan pengobatan tidak dilakukan dengan segera dan efektif, kasus malaria yang awalnya ringan dapat berkembang menjadi bentuk penyakit yang sangat serius, yang sayangnya sering berakhir dengan kematian tanpa penanganan medis yang tepat. Istilah "malaria" berasal dari bahasa Italia Abad Pertengahan: mala aria – "udara buruk"; penyakit ini dahulu disebut ague atau demam rawa karena kaitannya dengan rawa dan lahan berawa. Malaria dahulu umum di sebagian besar Eropa dan Amerika Utara, tempat penyakit ini tidak lagi menjadi endemik, meskipun kasus yang diimpor masih terjadi.

Pentingnya dicatat bahwa, berbeda dengan beberapa penyakit menular lainnya, malaria tidak dapat ditularkan dari satu orang ke orang lain melalui kontak langsung. Sebaliknya, penyakit ini disebarkan melalui gigitan nyamuk betina

Anopheles yang terinfeksi oleh parasit malaria. Ada lima jenis parasit yang dapat menyebabkan malaria pada manusia, tetapi dua dari jenis tersebut, yaitu *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax*, merupakan ancaman terbesar karena mereka memiliki potensi untuk menyebabkan bentuk penyakit yang paling parah dan bahkan berujung pada kematian.

Berdasarkan *World Health Organization* (WHO) Perlu dicatat bahwa terdapat lebih dari 400 jenis nyamuk Anopheles yang berbeda di seluruh dunia, tetapi hanya sekitar 40 di antaranya yang dikenal sebagai vektor penular, yang mampu menyebarkan parasit penyebab malaria kepada manusia. Faktor-faktor seperti jenis nyamuk yang mendominasi di suatu wilayah dan musim tertentu juga mempengaruhi tingkat risiko infeksi malaria. Risiko tertinggi sering terjadi selama musim hujan di negara-negara tropis, ketika populasi nyamuk Anopheles berkembang pesat dan menciptakan kondisi yang lebih kondusif untuk penyebaran penyakit ini kepada manusia.

B. Penyebab Malaria

Penyakit malaria ditularkan melalui gigitan nyamuk betina dari genus Anopheles yang terinfeksi parasit Plasmodium. Saat nyamuk menggigit seseorang yang terinfeksi, parasit Plasmodium masuk ke dalam tubuh nyamuk dan mengalami perkembangan di dalamnya. Kemudian, saat nyamuk yang terinfeksi menggigit orang lain, ia mentransmisikan parasit ini melalui air liurnya ke dalam darah inangnya, memulai siklus infeksi malaria pada manusia. Pasien dengan malaria berat memiliki tingkat kematian sekitar 15 hingga 20%. Penyebab Malaria antara lain:

1. *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) - Bentuk penyakit yang paling serius. Paling umum terjadi di Afrika, terutama di wilayah sub-Sahara. Data terkini menunjukkan bahwa kasus-kasusnya sekarang dilaporkan di daerah-daerah di dunia di mana jenis ini sebelumnya dianggap telah berhasil dieliminasi.

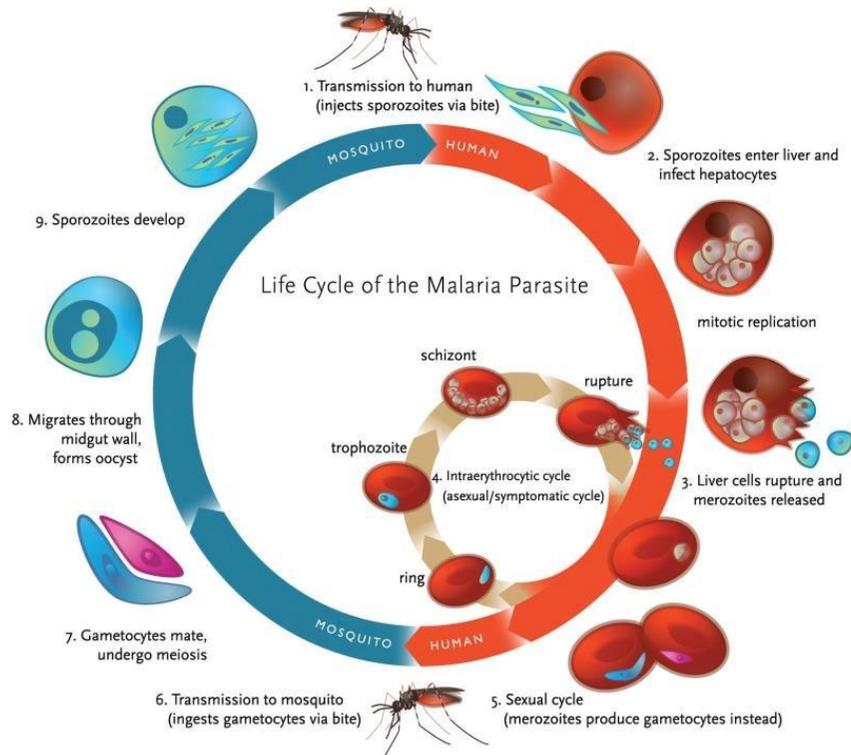
2. *Plasmodium vivax* (*P. vivax*) - Bentuk penyakit yang lebih ringan, umumnya tidak fatal. Namun, individu yang terinfeksi masih perlu pengobatan karena perkembangannya yang tidak diobati juga dapat menyebabkan sejumlah masalah kesehatan. Jenis ini memiliki sebaran geografis yang paling luas di seluruh dunia. Sekitar 60% infeksi di India disebabkan oleh *P. vivax*. Parasit ini memiliki tahap hati dan dapat tetap berada dalam tubuh selama bertahun-tahun tanpa menyebabkan gejala. Jika pasien tidak diobati, tahap hati ini dapat diaktifkan kembali dan menyebabkan kekambuhan - serangan malaria - setelah beberapa bulan, atau bahkan bertahun-tahun tanpa gejala.
3. *Plasmodium malariae* (*P. malariae*) - Bentuk penyakit yang lebih ringan, umumnya tidak fatal. Namun, individu yang terinfeksi masih perlu pengobatan karena tanpa pengobatan juga dapat menyebabkan sejumlah masalah kesehatan. Jenis parasit ini telah diketahui dapat tetap berada dalam darah beberapa orang selama beberapa dekade.
4. *Plasmodium ovale* (*P. ovale*) - Bentuk penyakit yang lebih ringan, umumnya tidak fatal. Namun, manusia yang terinfeksi masih perlu diobati karena infeksi ini dapat berkembang dan menyebabkan sejumlah masalah kesehatan. Parasit ini memiliki tahap hati dan dapat tetap berada dalam tubuh selama bertahun-tahun tanpa menyebabkan gejala. Jika pasien tidak diobati, tahap hati ini dapat diaktifkan kembali dan menyebabkan kekambuhan - serangan malaria - setelah beberapa bulan, atau bahkan bertahun-tahun tanpa gejala.
5. *Plasmodium knowlesi* (*P. knowlesi*) - Menyebabkan malaria pada monyet-monyet ekor panjang tetapi juga dapat menginfeksi manusia.

C. Patogenesis Malaria

1. Siklus Hidup Malaria

Siklus hidup malaria mengacu pada serangkaian tahapan perkembangan parasit *Plasmodium* dalam tubuh

manusia dan nyamuk Anopheles. Ini mencakup langkah-langkah seperti infeksi awal melalui gigitan nyamuk, tahap hati (hepatic) di mana sporozoit berkembang menjadi merozoit, tahap sel darah merah (eritrosit) di mana merozoit menginfeksi dan merusak sel darah merah manusia, dan tahap dalam nyamuk di mana gametosit berkembang menjadi sporozoit lagi. Siklus hidup ini mencakup bagaimana parasit Plasmodium mengalami perubahan bentuk dan berkembang biak dalam inang manusia dan vektor nyamuk Anopheles.



Gambar 1.1. Siklus Hidup Malaria

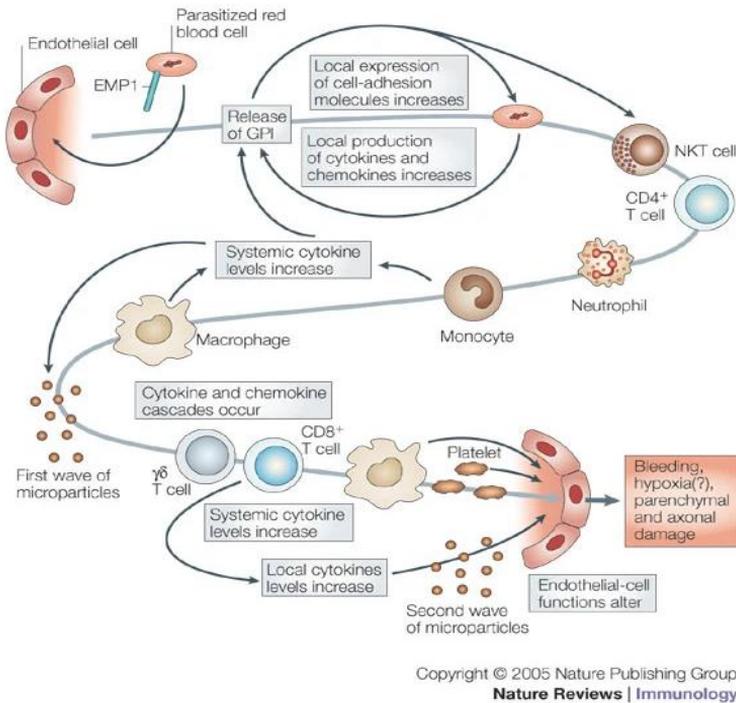
Siklus malaria dimulai ketika nyamuk betina *Anopheles*, yang menjadi pembawa parasit *Plasmodium*, menggigit manusia. Selama menggigit manusia, nyamuk *Anopheles* menyuntikkan parasit berbentuk sporozoit ke dalam tubuh manusia. Parasit sporozoit ini kemudian berpindah ke dalam tubuh manusia, yang menjadi inang perantara. Inang perantara biasanya adalah mamalia, seperti manusia. Selama berada dalam tubuh inang perantara, parasit *Plasmodium* berkembang biak dan dapat menyebabkan penyakit malaria.

Setelah itu sporozoit tersebut melakukan perjalanan ke hati inang, parasit tersebut berkembang dalam hepatosit, yaitu sel-sel hati, dari mana mereka kemudian keluar dalam bentuk merozoit yang akhirnya dilepaskan ke dalam aliran darah. Di dalam sel darah merah (RBC), siklus kehidupan aseksual parasit ini dimulai dengan perkembangan merozoit menjadi tahap cincin, yang selanjutnya berkembang menjadi trofozoit yang sangat aktif secara metabolik. Tahap trofozoit ini kemudian mengalami perkembangan lebih lanjut dan bertransformasi menjadi schizont, yang bertanggung jawab atas pelepasan merozoit baru ke dalam aliran darah untuk menginfeksi sel darah merah yang sehat. Terkadang, bentuk cincin juga dapat mengalami perkembangan menjadi gametosit betina dan jantan. Setelah gametosit tersebut ditelan oleh nyamuk *Anopheles* lainnya, proses siklus kehidupan parasit ini akan mengalami fase seksual, di mana gametosit berkembang menjadi ookinetes, oosit, dan akhirnya sporozoit baru. Sporozoit-sporozoit ini kemudian bergerak menuju kelenjar ludah nyamuk untuk kemudian ditransfer ke inang lainnya saat nyamuk *Anopheles* tersebut mengambil makanan darah selama siklus makan darah berikutnya.

2. Patogenesis Malaria

Patogenesis malaria mengacu pada proses atau mekanisme yang terlibat dalam penyakit malaria dan

bagaimana penyakit tersebut menyebabkan gejala klinis dan komplikasi. Ini mencakup gejala klinis seperti demam, menggigil, mual, muntah, dan anemia yang terjadi sebagai akibat dari kerusakan sel darah merah dan reaksi tubuh terhadap infeksi. Patogenesis juga mencakup tahap-tahap di mana parasit *Plasmodium* memasuki sel darah merah, berkembang biak di dalamnya, dan kemudian merusak sel darah merah, yang mengarah ke pelepasan merozoit ke dalam aliran darah dan gejala penyakit.



Gambar 1.2. Patogenesis Malaria

Pertama-tama, sel darah merah yang terparasit (PRBCs) menempel pada reseptor yang diekspresikan oleh sel endotel mikrovaskular otak, seperti molekul adhesi antarsel 1 (ICAM1), melalui ekspresi permukaan *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1

(EMP1). Ketika merozoit dilepaskan dari PRBCs sekitar 4 jam kemudian, glikosilfosfatidilinositol (GPI) parasit, yang bisa dilepaskan ke dalam darah atau terdapat dalam membran parasit, berfungsi sebagai pola molekuler yang terkait dengan patogen dan racun, sehingga memicu respons inflamasi. Kemudian terjadi respons fase akut lokal, yang melibatkan aktivasi endotelium dan produksi lokal sitokin dan kemokin, yang mengakibatkan peningkatan ekspresi molekul adhesi sel oleh sel endotel. Dalam kurun waktu selanjutnya sekitar 24 jam, siklus ini berlanjut dan memburuk, karena jumlah parasit yang semakin meningkat dan penempelan PRBCs pada sel endotel yang telah mengatur ulang ekspresi molekul adhesi sel. GPI juga dapat berfungsi sebagai ligan untuk sel-sel Natural Killer T (NKT) yang terbatas oleh CD1d, yang mengakibatkan aktivasi mereka. Sel-sel NKT yang aktif dapat mengatur diferensiasi sel CD4⁺ T menjadi sel T pembantu 1 (TH1) atau sel TH2, tergantung pada lokus kompleks Natural Killer yang diekspresikan, sehingga terjadi aktivasi dan keterlibatan sel CD4⁺ T. Selain itu, kemokin merekrut monosit dan mengaktifkan neutrofil (meskipun neutrofil tidak diketahui infiltrasinya pada mikro pembuluh darah otak pada manusia atau tikus dengan malaria serebral). Monosit yang direkrut kemudian dapat berdiferensiasi menjadi makrofag dan tertahan di dalam mikro pembuluh darah otak. Makrofag juga dapat diaktifkan oleh GPI, suatu proses yang diperkuat oleh interferon- γ . Makrofag yang teraktivasi secara lokal menghasilkan lebih banyak kemokin, yang dilepaskan secara sistemik, sehingga memperkuat infiltrasi sel, penahanan PRBCs, dan pelepasan mikropartikel (yang kemungkinan berasal dari sel endotel). Setelah beberapa siklus lagi, sel-sel $\gamma\delta$ T dan sel CD8⁺ T mungkin terlibat, melepaskan lebih banyak kemokin dan sitokin baik secara sistemik maupun lokal dan mungkin menyebabkan lesi yang diinduksi perforin pada endotel. Bersama dengan makrofag yang tertahan secara lokal, trombosit ditahan dan berpartisipasi

dalam mengubah fungsi sel endotel. Lebih banyak mikropartikel yang berasal dari trombosit, sel endotel, dan monosit dilepaskan, yang mengakibatkan penyebaran efek pro-inflamasi dan pro-koagulan. Akhirnya, kerusakan pada endotelium, dengan kemungkinan perdarahan perivaskuler, cedera aksonal, dan perubahan neurotransmitter dan metabolisme, dapat terjadi. Spektrum penyakit secara keseluruhan pada manusia mungkin tergantung pada apakah semua proses ini terjadi atau hanya beberapa di antaranya.

D. Manifestasi Klinis

Pasien-pasien menunjukkan berbagai gejala tergantung pada tahap infeksi dan spesies parasit penyebabnya. Demam hampir selalu hadir, dan demam bersamaan dengan gejala lain mungkin merupakan tanda malaria jika terjadi paparan. Keluhan umum meliputi kelelahan ringan hingga sedang, kelesuan, nyeri otot, nyeri punggung, sakit kepala, pusing, hilangnya nafsu makan, mual, muntah, nyeri perut, dan diare. Batuk kering dan sesak napas telah dilaporkan pada beberapa pasien. Keluhan pencernaan juga dapat signifikan, menunjukkan diagnosis gastroenteritis. Anak-anak kecil dan individu semi-imun mungkin mengeluhkan demam dan sakit kepala sebagai satu-satunya gejala mereka.

Tanda-tanda. Pemeriksaan fisik biasanya menunjukkan peningkatan suhu tubuh, takikardia, dan kulit yang hangat kemerahan. Limpa sering kali teraba pada awal infeksi, tetapi hal ini lebih mungkin terjadi pada serangan-serangan berikutnya. Limpa biasanya lembut dan dapat terasa nyeri. Hati sering kali membesar dan mungkin terasa nyeri; kuning pada kulit (jaundice) tidak jarang terjadi. Hipotensi ortostatik sering terjadi selama infeksi awal. Kebingungan mental dan sianosis kadang-kadang juga ditemui.

Temuan laboratorium yang abnormal mencerminkan tingkat keparahan hemolisis. Anemia normositik, normokromik dengan leukopenia dan trombositopenia kadang-kadang dapat

terjadi pada pemeriksaan awal, tetapi hampir selalu terjadi setelah terapi obat dengan penghilangan parasitemia hasilnya. Infeksi berat oleh *P. falciparum* menyebabkan penurunan akut pada hemoglobin, hematokrit, dan peningkatan hitung retikulosit.

Protein dalam jumlah sedikit hingga sedang, urobilinogen, dan bilirubin terkonjugasi mungkin ditemukan dalam urinalisis. Pada infeksi berat oleh *P. falciparum*, hemolisis masif dapat terjadi. Dikombinasikan dengan kompleks imun beredar, dapat menyebabkan gagal ginjal akut atau kegagalan ginjal ("blackwater fever") dengan temuan laboratorium berupa hemoglobinuria, proteinuria, dan peningkatan kreatinin serum. Demam dan dehidrasi dapat menyebabkan peningkatan urea nitrogen dalam darah (BUN) dan kreatinin, tetapi jika kadar kreatinin serum naik lebih tinggi secara tidak proporsional daripada BUN (rasio BUN terhadap kreatinin biasanya 10 atau 12 banding 1), kegagalan ginjal harus dipertimbangkan.

Kerusakan hati mungkin terjadi, meskipun hiperbilirubinemia biasanya disebabkan oleh hemolisis. Abnormalitas dalam tes fungsi hati, peningkatan ALT, AST, dan waktu protrombin yang memanjang, kadang-kadang terjadi dan dapat menyebabkan kebingungan diagnostik dengan hepatitis virus. Albumin serum biasanya menurun.

Hipoglikemia, yang sering terjadi pada infeksi *P. falciparum* dan kehamilan, disebabkan oleh peningkatan konsumsi glukosa sebanyak 75 kali lipat oleh sel darah merah yang terparasit. Selain itu, quinidine atau quinine dapat merangsang sekresi insulin, menyebabkan hipoglikemia yang signifikan secara klinis saat digunakan untuk pengobatan, terutama saat diberikan secara intravena. Jika seorang pasien memburuk selama masa penyembuhan, terutama dengan penurunan fungsi neurologis, hipoglikemia harus dipertimbangkan sebagai kemungkinan penyebab.

Tes serologi palsu positif mungkin hadir, termasuk sifilis (VDRL, RPR), faktor rheumatoid, aglutinin heterofil, dan aglutinin dingin. Hal ini disebabkan oleh Peningkatan poliklonal

dalam kedua imunoglobulin IgG dan IgM terkait dengan munculnya antibodi malaria spesifik dan penurunan tingkat komplemen. Malaria tidak menyebabkan eosinofilia. Hiperparasitemia. Pasien dengan infeksi *P. falciparum* yang mengalami hiperparasitemia memiliki risiko kematian yang lebih tinggi. Hiperparasitemia didefinisikan sebagai jumlah parasit lebih dari 250.000 per microliter, atau memiliki lebih dari 5% sel darah merah terparasit. Risiko kematian disebabkan oleh penyakit mikrovaskular yang luas, serta efek metabolik berat akibat beban parasit tersebut.

Variasi geografis dalam gejala malaria adalah fenomena di mana gejala penyakit ini dapat berbeda tergantung pada jenis *Plasmodium* yang menyebabkan infeksi dan lokasi geografis di mana seseorang terinfeksi. Berikut adalah beberapa contoh variasi geografis dalam gejala malaria:

1. Jenis *Plasmodium*: Terdapat beberapa spesies *Plasmodium* yang dapat menyebabkan malaria pada manusia, termasuk *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* dan *Plasmodium knowlesi*. Beberapa jenis ini dapat menyebabkan gejala yang lebih parah daripada yang lain. Sebagai contoh, *P. falciparum* cenderung menyebabkan malaria berat dengan gejala yang parah, sementara *P. vivax* seringkali menghasilkan gejala yang lebih ringan.
2. Wilayah Geografis: Gejala malaria juga dapat bervariasi berdasarkan lokasi geografis. Di beberapa wilayah, seperti Afrika sub sahara, malaria cenderung lebih endemik dan dapat menyebabkan gejala yang lebih serius. Di tempat-tempat lain di dunia, seperti daerah beriklim sedang, malaria mungkin lebih jarang terjadi dan gejalanya cenderung lebih ringan.
3. Kondisi Iklim dan Musim: Faktor-faktor iklim, seperti curah hujan dan suhu, juga dapat mempengaruhi tingkat penyebaran malaria dan intensitas gejalanya. Di daerah yang mengalami musim penghujan yang panjang, risiko terinfeksi

malaria mungkin lebih tinggi, dan gejalanya dapat menjadi lebih serius.

4. Kemampuan Kekebalan Tubuh: Orang yang tinggal di daerah-endemik malaria cenderung dapat mengembangkan kekebalan terhadap parasit Plasmodium dan mungkin tidak mengalami gejala klinis, meskipun mereka masih bisa menjadi pembawa parasit dan menularkannya ke orang lain.

Variasi geografis ini menunjukkan bahwa malaria bukanlah penyakit yang homogen di seluruh dunia. Hal ini mempengaruhi bagaimana penyakit ini dikelola, diagnostik, dan diobati di berbagai wilayah, dan menyoroti pentingnya pengawasan dan penanganan yang sesuai dengan kondisi setempat.

Diagnosis dan penanganan malaria adalah aspek penting dalam upaya mengatasi penyakit ini. Berikut adalah penjelasan tentang cara diagnosis malaria dan pendekatan pengobatan yang umum digunakan:

1. Pemeriksaan Darah: Diagnosis malaria umumnya dilakukan dengan mengambil sampel darah pasien dan mengujinya di laboratorium. Ada beberapa metode pemeriksaan darah yang dapat digunakan, termasuk:
 - a. Mikroskopi: Menggunakan mikroskop untuk melihat apakah ada parasit Plasmodium dalam darah dan mengidentifikasi jenisnya.
 - b. Uji PCR (Reaksi Rantai Polimerase): Uji ini mendeteksi DNA Plasmodium dalam darah dan dapat mengidentifikasi spesies parasit dengan sangat akurat.
 - c. Uji Imunoserologi: Uji ini mendeteksi antibodi terhadap Plasmodium dalam darah pasien, yang dapat memberikan informasi tentang infeksi sebelumnya.
 - d. Gejala Klinis: Di daerah di mana sumber daya terbatas dan fasilitas medis mungkin tidak tersedia, diagnosis juga dapat didasarkan pada gejala klinis yang khas seperti demam, menggigil, dan riwayat perjalanan pasien ke daerah endemik malaria.

2. Pengobatan Malaria: Pengobatan malaria bergantung pada beberapa faktor, termasuk jenis Plasmodium yang menyebabkan infeksi, tingkat keparahan penyakit, dan resistensi parasit terhadap obat tertentu. Beberapa pendekatan pengobatan yang umum digunakan meliputi:
 - a. Antimalaria: Artemisinin-Based Combination Therapy (ACT): Kombinasi obat antimalaria yang mengandung senyawa artemisinin dan obat lainnya. ACT adalah pengobatan standar untuk malaria disebabkan oleh Plasmodium falciparum, yang cenderung resisten terhadap obat lain.
 - b. Obat-Obat Lain: Untuk jenis Plasmodium lainnya, seperti Plasmodium vivax dan Plasmodium ovale, pengobatan antimalaria tertentu dapat direkomendasikan sesuai dengan resistensi lokal.
 - c. Pengobatan Malaria Berat: Untuk kasus malaria berat, terutama yang disebabkan oleh *P. falciparum*, perawatan intensif mungkin diperlukan di rumah sakit. Ini bisa termasuk terapi infus, transfusi darah, dan perawatan yang ketat.
3. Pencegahan: Selain pengobatan, pencegahan malaria juga penting. Ini dapat mencakup penggunaan kelambu berinsektisida, obat-obatan profilaksis bagi mereka yang tinggal atau bepergian ke daerah endemik malaria, dan pengendalian populasi nyamuk vektor.

Penting untuk diketahui bahwa diagnosis dan pengobatan malaria harus dijalankan oleh profesional medis yang berpengalaman. Pemilihan obat dan dosisnya harus disesuaikan dengan jenis Plasmodium dan kondisi medis pasien. Penanganan yang tepat dan cepat adalah kunci untuk menghindari komplikasi serius atau kematian akibat malaria.

DAFTAR PUSTAKA

- Vale, N., Aguiar, L., & Gomes, P.(2014). *Antimicrobial peptides: a new class of antimalarial drugs?*. *Frontiers in Pharmacology*, Volume 5 Article 275
- Schofield, L., & Grau, G.(2005). *Immunological processes in malaria pathogenesis*. *Nature Reviews Immunology*, 722–735
- Navy Medical Department Pocket Guide to Malaria Prevention And Control.(2000). Bureau of Medicine and Surgery. Technical Manual NEHC-TM PM 6250.1
- Claire L. Mackintosh, James G. Beeson, Kevin Marsh. *Clinical features and pathogenesis of severe malaria*. *Trends in Parasitology* December 2004;20(12):597-603
- Tantular, I S.(2010). *What is Malaria?*. *Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease*, Vol. 1. No.3 September-Desember 2010

BAB 2

STRATEGI PENGENDALIAN MALARIA

Ida Djafar, S.Kep., Ns., M.Kep

A. Pendahuluan

Malaria adalah penyakit mematikan yang ditularkan ke manusia melalui gigitan nyamuk betina yang terinfeksi spesies *Anopheles*. Malaria tetap menjadi penyebab utama kematian di seluruh dunia, dan diagnosis dini serta pengobatan yang bertindak cepat dapat mencegah hasil yang tidak diinginkan. Malaria adalah penyakit yang paling umum di Afrika dan beberapa negara di Asia, sementara di negara maju, malaria terjadi karena berasal dari daerah Endemis. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) melaksanakan program pengendalian malaria dalam skala global, dengan fokus pada penguatan layanan kesehatan primer di tingkat lokal, diagnosis dini penyakit, pengobatan tepat waktu, dan pencegahan penyakit (Talapko et al., 2019).

Agen penyebab malaria adalah *protozoa* kecil yang termasuk dalam kelompok spesies *Plasmodium*, dan terdiri dari beberapa subspecies. Beberapa spesies *Plasmodium* menyebabkan penyakit pada manusia. *Genus Plasmodium* adalah parasit intraseluler amuba yang mengakumulasi pigmen malaria (sebuah metabolit *hemoglobin* yang tidak larut). Parasit pada vertebrata yang berbeda ada beberapa di dalam sel darah merah, dan beberapa di dalam jaringan. Dari 172 spesies *Plasmodium*, lima spesies dapat menginfeksi manusia yaitu *Plasmodium malariae*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*,

Plasmodium ovale dan *Plasmodium knowlesi*. Spesies lain jarang menginfeksi manusia (Walker et al., 2018), dan di bagian Asia Tenggara adalah malaria zoonosis dari *Plasmodium knowlesi* (Lempang et al., 2022).

Laporan Malaria Dunia, yang dirilis pada Desember 2021, mencerminkan tantangan unik yang dihadapi komunitas malaria global. Laporan tersebut memaparkan dampak buruk dari malaria, dengan perkiraan 627.000 orang kehilangan nyawa akibat penyakit ini pada tahun 2020. Sebelas negara sekarang mengalami 70% beban malaria dunia sementara 47 negara melaporkan kurang dari 10.000 kasus per tahun (Monroe et al., 2022).

Kasus malaria di Asia setelah India, Indonesia menempati urutan ke-2 Jumlahnya sekitar 811.636 kasus positif pada tahun 2021. Jumlah ini meningkat pada Tahun 2022 sebesar 3,1 juta, meningkat sekitar 56%. Adapun target nasional *positivity rate* malaria kurang dari 5% sedangkan pencapaian nasional Tahun 2022 sebanyak 13%. Kabupaten/Kota yang ada di Indonesia sejumlah 514 yang merupakan daerah endemis malaria dan sudah 372 Kabupaten sudah eliminasi malaria (Biro Komunikasi dan Pelayanan Publik Kementerian Kesehatan RI, 2023).

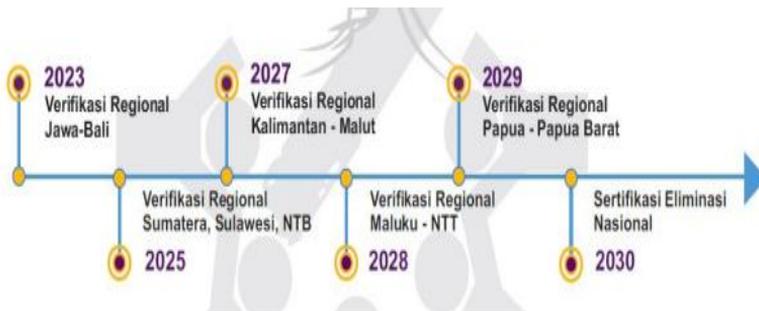
Beban malaria paling tinggi di Indonesia ada di lima provinsi di Indonesia Timur (Papua, Papua Barat, Nusa Tenggara Timur, Maluku dan Maluku Utara). Provinsi-provinsi ini memiliki populasi hanya 5% dari seluruh penduduk Indonesia, namun menyumbang 70% dari kasus malaria di Indonesia. Kendala dari eliminasi malaria adalah status sosial ekonomi yang rendah, karakteristik geografis (daerah yang sulit dijangkau, hutan, pertambangan dan area penebangan), sumber daya manusia yang kurang terlatih, dan kekurangan alat Rapid Test (RDT), akan tetapi harapan Nasional target eliminasi malaria 90% terjadi di tahun 2024 (Dirjen Pencegahan dan Pengendalian Penyakit P2P, 2020).

B. Tujuan Strategi Pengendalian Malaria

Menurut Lempang et al (2022), strategi pengendalian malaria bertujuan untuk mengurangi jumlah kasus dan mempertahankannya pada jumlah kasus yang kecil, insiden kasus malaria ini tidak ada di wilayah geografis tertentu, yang pada akhirnya pemberantasan kasus malaria secara global. sedangkan

Menurut Purnama (2019), tujuannya untuk menurunkan insiden kasus di wilayah yang berendemis.

Penanggulangan malaria di Indonesia dalam programnya bertujuan mencapai eliminasi malaria selambat-lambatnya pada Tahun 2030 yang akan dilaksanakan mulai dari tingkat nasional, regional, provinsi sampai pada daerah kabupaten/Kota. Penilaian ini dilaksanakan mulai dari daerah barat dan tengah yaitu daerah Jawa dan Bali di tahun 2023, Sumatera, NTB, dan Sulawesi di tahun 2025, Kalimantan dan Maluku Utara di tahun 2027, Nusa Tenggara Timur dan Maluku di tahun 2028, Papua Barat dan Papua di tahun 2029, dan terakhir sertifikasi secara nasional eliminasi malaria pada tahun 2030 (gambar 2.1)



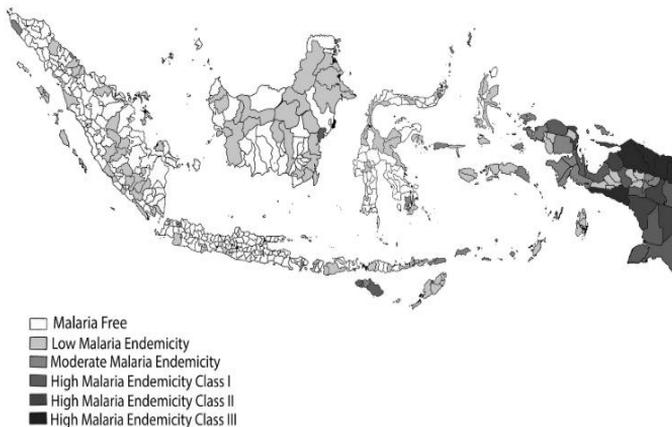
Gambar 2.1. Rencana Verifikasi Eliminasi Malaria Secara Regional

C. Pencegahan Penularan

Global technical strategy for malaria 2016–2030 memberikan kerangka kerja yang komprehensif untuk memandu negara-negara di dunia dalam upaya mempercepat kemajuan menuju eliminasi malaria. Strategi ini menetapkan empat target di tahun 2030 yaitu,

1. Mengurangi angka kematian malaria setidaknya 90%.
2. Mengurangi insiden kasus malaria secara global setidaknya 90%.
3. Menghilangkan malaria dari negara-negara yang menjadi tempat penularan malaria setidaknya 35 negara.
4. Mencegah timbulnya kembali malaria di semua negara yang telah bebas malaria pada tahun 2030. Pendanaan untuk pengendalian dan eliminasi malaria pada tahun 2020 diperkirakan mencapai US\$ 3,3 miliar, dibandingkan dengan US\$ 3,0 miliar pada tahun 2019 dan US\$ 2,7 miliar pada tahun 2018 (WHO, 2021)

Di Indonesia, sejak diadopsinya program eliminasi malaria pada tahun 2009, kejadian malaria terus menurun di bagian barat Indonesia dan pada tahun 2020, lebih dari 300 kabupaten dan kota telah dinyatakan bebas dari malaria (Lempang et al., 2022), Menurut kebijakan nasional eliminasi malaria yang diselenggarakan oleh pemerintah sesuai keputusan Menkes No. 293 tahun 2009 akan sukses jika tersediannya peraturan Gubernur terkait program eliminasi malaria yang nantinya peraturan itu akan diselenggarakan dengan baik oleh dinas kesehatan yang ada pada tiap-tiap provinsi sampai pada daerah kabupaten dengan kerjasama yang baik.



Gambar 2.2. Daerah Malaria di Indonesia

1. Pengendalian Nyamuk

Tujuan pengendalian vektor adalah mencegah infeksi dan mengurangi penularan penyakit. Terdapat 2 metode yaitu *indoor residual spraying (IRS)* dan *Insecticide Treated Nets (ITNs)* (Fitriana et al., 2023). Hal yang sama juga dikemukakan oleh Lobo et al (2018), strategi pengendalian malaria yang telah menunjukkan keberhasilan antara lain pengobatan orang yang terinfeksi dengan obat-obatan, aplikasi insektisida untuk mengurangi populasi nyamuk melalui *indoor residual spray (Indoor Residual Spray/IRS)*, dan residu dalam ruangan (IRS), dan pengurangan kontak manusia dengan nyamuk yang terinfeksi melalui kelambu berinsektisida kelambu berinsektisida (*Insecticide-Treated Nets/ITN*).

a. Penggunaan Kelambu / (*Insecticide-Treated Nets / ITN*)

Upaya pengendalian yang diperbaharui dengan menggunakan berbagai alat yang lebih baik, seperti kelambu berinsektisida yang tahan lama dan artemisinin dan terapi kombinasi berbasis artemisinin, telah mengurangi lebih dari separuh beban penyakit global, tetapi masih tetap tinggi dengan 445.000 kematian dan lebih dari 200 juta kasus pada tahun 2016 (Ashley et al., 2018)

Data pengiriman produsen tahun 2004-2020 menunjukkan bahwa hampir 2,3 miliar kelambu berinsektisida dipasok secara global, Dari jumlah tersebut, 19,4% merupakan kelambu berinsektisida *piretroid-piperonil butoksida (PBO)* (12,4% lebih banyak dibandingkan tahun 2019) dan 5,2% merupakan kelambu berinsektisida berbahan aktif ganda (3,6% lebih banyak dibandingkan tahun 2019).

Kelambu Berinsektisida (ITN), suatu bentuk perlindungan pribadi, berfungsi sebagai penghalang fisik bagi nyamuk dan juga efek mematikan dari insektisida yang ada pada bahan kelambu yang ada pada bahan kelambu. Dengan cakupan yang tinggi, ukuran dan masa

hidup populasi vektor berkurang sehingga melindungi masyarakat. ITN paling efektif melawan vektor yang aktif di malam hari dan menggigit di dalam ruangan (Lobo et al., 2018)

Kelambu berinsektisida menjadi salah satu intervensi untuk mencapai eliminasi malaria di Indonesia. Kelambu berinsektisida dibagikan kepada penduduk yang tinggal di wilayah endemis ataupun wilayah yang masih terdapat penularan malaria. Kelambu yang dibagikan merupakan kelambu anti nyamuk tahan lama (*Long Lasting Insecticidal Nets/LLINs*). Kelambu ini diharapkan mampu melindungi masyarakat dari penularan malaria selama 3 tahun karena memiliki daya tahan setelah 20 kali pencucian. Kelambu berinsektisida yang dibagikan kepada masyarakat adalah kelambu berinsektisida tahan lama berbeda dengan kelambu berinsektisida celup (*Insecticide-treated bed nets/ITN*), kandungan insektisida yang ada pada kelambu *LLINs* dapat bertahan setelah 20 kali pencucian dan dapat melindungi dari penularan malaria lebih dari 3 tahun (Kementerian Kesehatan RI Dirjen P2PTVZ, 2020).

b. Penyemprotan / *Indoor Residual Spraying (IRS)*

Merupakan aplikasi insektisida pada bagian dalam rumah tempat tinggal manusia, yaitu dinding dan permukaan lain yang dapat berfungsi sebagai tempat istirahat vektor malaria. Efek *IRS* mengakibatkan *knockdown* dan/atau kematian populasi vektor yang hinggap di permukaan yang diberi perlakuan dan rentan terhadap insektisida yang digunakan. *IRS* umumnya berfungsi sekali dalam satu siklus gonotrofik ketika nyamuk hinggap di permukaan yang disemprot sebelum atau sesudah menghisap darah. Secara historis, *IRS* dengan *DDT* telah mengurangi malaria di banyak tempat di seluruh dunia. *IRS* berkontribusi pada eliminasi malaria dari beberapa bagian Asia, Rusia, Eropa, dan Amerika Latin. (Lobo et al., 2018).

c. *Attractive Toxic Sugar Baits (ATSBs)*

Merupakan alat baru untuk pengendalian vektor penyakit nyamuk di dalam dan di luar ruangan. Nyamuk terbunuh ketika mereka tertarik dan memakan makanan gula beracun yang disemprotkan ke tanaman atau digunakan di tempat umpan. Intervensi ini menargetkan populasi vektor yang rentan terhadap racun ketika memakan gula. Karena pemberian makanan gula telah terbukti terjadi berulang kali dan sering terjadi pada nyamuk dewasa, maka efek potensial dari intervensi ini terhadap populasi vektor dapat menjadi dramatis. Gula yang berasal dari tanaman merupakan komponen komponen nutrisi nyamuk dan menyediakan energi untuk bertahan hidup, terbang (Lobo et al., 2018)

d. **Manajemen Sumber Larva (*Larval Source Management*)**

Malaria adalah penyakit menular yang ditularkan dari orang ke orang oleh nyamuk, dan intervensi utama kelambu berinsektisida dan penyemprotan residu di dalam ruangan dapat mengurangi infeksi malaria dengan menargetkan nyamuk dewasa. Manajemen sumber larva (*LSM*) juga bertujuan untuk mengurangi malaria, namun dengan menargetkan nyamuk yang belum dewasa, yang ditemukan di genangan air, sebelum berkembang menjadi nyamuk dewasa yang dapat terbang. Hal ini dilakukan dengan menghilangkan genangan air secara permanen, misalnya dengan mengeringkan atau menimbun lahan; membuat perubahan sementara pada habitat nyamuk untuk mengganggu perkembangbiakan, misalnya dengan membersihkan saluran air agar air dapat mengalir; atau dengan menambahkan bahan kimia, larvasida biologis, atau pemangsa alami pada genangan air untuk membunuh jentik (Tusting et al., 2013)

Manajemen sumber larva menyasar stadium larva dan pupa yang belum matang dalam upaya mengurangi jumlah nyamuk dewasa. LSM berfungsi sekali dalam masa hidup nyamuk selama tahap larva. Empat jenis LSM

yang ditujukan untuk membatasi populasi nyamuk dewasa adalah modifikasi habitat, manipulasi habitat, larvasida kimiawi, dan pengendalian biologis. Modifikasi habitat atau lingkungan dimaksudkan untuk bersifat permanen dan mencakup drainase, penimbunan, perataan tanah, dan perubahan tempat penampungan air. Pada dasarnya, kolam alami, lubang, dan genangan air yang merupakan habitat yang cocok untuk nyamuk yang belum dewasa dimodifikasi dengan memperkuat tepian, memperdalam saluran, atau mengalihkan aliran air, mengisi lubang, dan kolam di dalam dan di sekitar tempat tinggal manusia merupakan metode modifikasi habitat yang lebih sederhana tetapi membutuhkan pengelolaan yang lebih sering (World Health Organization, 2013)

2. Edukasi

Melalui program Gerakan Berantas Kembali Malaria (Gebrak Malaria), Malaria *Center* melakukan kampanye secara komprehensif dengan upaya promotif, preventif, dan kuratif yang terintegrasi melalui strategi komunikasi karena pencegahan penyakit malaria di yang paling efektif adalah dengan melibatkan peran serta masyarakat melalui perubahan perilaku. Hal ini dilakukan dengan berkualitas dan terintegrasi melalui strategi komunikasi. Komunikasi menjadi sangat penting untuk memulai jalannya suatu program. Pesan malaria disampaikan secara berulang-ulang kepada masyarakat untuk terlibat dalam pemberantasan malaria (Syarif, 2020).

Menurut Marhaban et al (2019), pencegahan malaria dilaksanakan dengan menerapkan konsep *one health* melalui pengamatan kasus (melihat jumlah kasus yang terjadi di fasilitas pelayanan kesehatan untuk mencegah kejadian luar biasa), promosi kesehatan (pendidikan yang diberikan dapat meningkatkan kemampuan diri untuk dapat menolong diri sendiri), dan penggerakan dan pemberdayaan masyarakat

(masyarakat menemukan kasus di sekitar tempat tinggalnya melalui kegiatan pos malaria desa)

Upaya promosi kesehatan untuk mengedukasi masyarakat masih perlu ditingkatkan, seperti yang dilakukan di negara lain yaitu Columbia yang melaporkan bahwa terjadi peningkatan pengetahuan dan praktik pencegahan malaria setelah pelaksanaan intervensi seperti penyuluhan yang disertai dengan pembagian buku/ booklet, kaos dan media audio visual

a. Promosi Penggunaan Kelambu

Menurut Kementerian Kesehatan RI Dirjen P2PTVZ (2020), mengatakan upaya eliminasi malaria membutuhkan kepedulian masyarakat dalam hal perilaku, baik itu secara individu atau komunitas karena saling mempengaruhi. Dalam kaitannya dengan penggunaan kelambu diharapkan individu pengguna kelambu di masyarakat dapat mempergunakannya dengan baik dan benar serta merawatnya. Pesan kesehatan yang disampaikan secara langsung untuk individu (menggunakan media *leaflet*, brosur dan lembar balik), untuk masyarakat (menggunakan poster, banner, umbul-umbul, khotbah di masjid maupun gereja, saat kegiatan keseniaan) juga dapat dilakukan melalui media cetak (surat kabar, majalah) elektronika (televisi, radio, film), serta penggunaan media sosial lainnya dengan tujuan agar pesan ini dapat dijangkau sasaran secara meluas.

b. Penyuluhan Cara Menghindari Gigitan Nyamuk

Penyuluhan menghindari gigitan nyamuk dilakukan dengan menggunakan media cetak maupun elektronika, seperti yang di kemukakan oleh Sanjaya & Pratiwi (2023), melalui kompas.com yang menyatakan bahwa beberapa cara yang bisa dilakukan untuk menghindari gigitan nyamuk berupa menjaga *personal hygiene* dengan mandi sehari 2 kali, kebersihan lingkungan dipertahankan, menutup jendela kamar, jika

ada pendingin ruangan sebaiknya digunakan berupa AC atau kipas angin, menghindari penggunaan parfum yang beraroma buah-buahan yang disukai oleh nyamuk, menggunakan *lotion* anti nyamuk.

3. Pengembangan Vaksin

Pada tanggal 6 Oktober 2021, WHO merekomendasikan agar vaksin malaria *RTS,S* digunakan untuk pencegahan malaria *P. falciparum* pada anak-anak yang tinggal di daerah dengan transmisi sedang hingga tinggi. Hasil uji coba pengenalan menunjukkan bahwa vaksin ini memiliki profil keamanan yang baik; secara signifikan mengurangi malaria yang parah dan mengancam jiwa; dan dapat diberikan secara efektif dalam lingkungan vaksinasi anak di kehidupan nyata, bahkan selama pandemi (WHO, 2021).

Pada tahun 2021, vaksin malaria *RTS,S* menjadi vaksin pertama yang disetujui untuk digunakan secara luas; dan satu-satunya vaksin yang saat ini tersedia untuk semua parasit malaria pada manusia. Vaksin ini sekarang direkomendasikan untuk anak-anak yang tinggal di daerah dengan penularan *Plasmodium falciparum* sedang hingga tinggi. Selain kemanjuran sederhana yang ditunjukkan dalam uji klinis sebelumnya. program perluasan imunisasi anak dan upaya pengendalian malaria lainnya, vaksin ini meningkatkan akses pencegahan bagi anak-anak yang rentan, misalnya menjangkau dua pertiga anak-anak yang tidak terlindungi oleh kelambu berinsektisida (*ITN*) dan hemat biaya di wilayah dengan tingkat penularan sedang hingga tinggi. Program vaksin ini telah menjangkau lebih dari 900.000 anak di tiga negara dan menghasilkan bukti yang paling kuat untuk alat pengendalian malaria yang pernah ada (Agnandji et al., 2014).

D. Diagnosis Dini

1. Pemeriksaan Darah untuk Deteksi Parasit

Tes Diagnostik Cepat (RDT) untuk mendeteksi antigen dalam darah adalah tes imunokromatografi untuk membuktikan adanya antigen parasit. tidak ada pengalaman atau keterampilan khusus yang diperlukan untuk melakukan tes ini. RDT sekarang direkomendasikan oleh WHO sebagai pilihan pertama tes di seluruh dunia di semua daerah endemis malaria. Sensitivitas tes antigen bervariasi tergantung pada antigen yang dipilih yang diwakili dalam tes. Untuk beberapa RDT adalah 50-100 parasit/ μL (PfHRP2) hingga <100 parasit/ μL . RDT ini dapat diklasifikasikan menurut antibodi yang digunakan: RDT tipe 2 menggunakan HRP-2 (untuk *P. falciparum*) dan aldolase (semua *spesies*); RDT tipe 3 menggunakan HRP-2 (untuk *P. falciparum*) dan pLDH (semua *spesies*); RDT tipe 4 menggunakan pLDH (dari *P. falciparum*) dan pLDH (semua *spesies*) (Abba et al., 2014).

Menurut Purba et al (2016), strategi yang digunakan dalam pencegahan malaria khususnya pada pemeriksaan darah dilakukan dengan dua upaya berupa upaya *intensifikasi* dan *ekstensifikasi*. Upaya *intensifikasi* dilaksanakan pemeriksaan sediaan darah pada semua orang yang datang dengan keluhan panas tanpa ada penyebab pasti pada fasilitas pelayanan kesehatan, sedangkan upaya *ekstensifikasi* berupa pemeriksaan secara langsung ke seluruh lapisan masyarakat yang dekat dengan sarana fasilitas kesehatan (*mass blood survey/BMS*) dan seluruh lapisan masyarakat yang bergejala panas khususnya masyarakat yang tinggal di endemis tinggi malaria (*high case incidence/HCI*). Selain itu upaya ekstensifikasi juga dilakukan dengan cara pelaksanaan survey ke daerah endemis rendah (*low case incidence*) dan daerah endemis sedang (*moderate case incidence*).

2. Pelatihan Tenaga Kesehatan

Salah satu upaya yang dilakukan pemerintah dalam eliminasi malaria adalah dengan melakukan pelatihan bagi tenaga kesehatan yang tertuang dalam KepMenkes Nomor 043/MENKES/SK/I/2007 tentang pedoman pelatihan malaria dengan tujuan meningkatkan pengetahuan, kemampuan dan perilaku tenaga kesehatan secara individu maupun berkelompok yang ada di tingkat nasional, provinsi, kota, rumah sakit, puskesmas untuk mencapai program pemerintah. Tenaga kesehatan dimaksud bukan hanya dari organisasi kesehatan akan tetapi non kesehatan juga diberikan pelatihan seperti kader desa, pramuka, LSM dan yang berkaitan dengan program malaria (Kementerian Kesehatan RI, 2007).

E. Pengobatan

1. Terapi Obat Antimalaria

Penatalaksanaan malaria bergantung pada kesadaran akan *diagnosis* dan pelaksanaan *tes diagnostik* yang benar: *diagnosis* tidak dapat ditinggalkan hingga lebih dari satu *spesimen* darah diperiksa. Infeksi lain yang berhubungan dengan perjalanan, terutama demam berdarah, juga harus dipertimbangkan.

a. Penyediaan Obat Malaria yang Efektif

Adapun pengobatan malaria menggunakan obat radikal berupa *Artemisinin Combination Therapy (ACT)* dan *Non ACT* (Purnama, 2019).

Malaria *P. falciparum* tanpa komplikasi harus diobati dengan terapi kombinasi *artemisinin (Grade 1A)*. *Artemether-lumefantrin (Riamet®)* adalah obat pilihan (Grade 2C) dan *dihydroartemisinin piperaquine (Eurartesim®)* adalah alternatif. Kina atau *atovaquone proguanil (Malarone®)* dapat digunakan jika *ACT/Artemisinin Combination Therapy* (terapi kombinasi *artemisinin*) tidak tersedia. Kina sangat efektif tetapi tidak dapat ditoleransi dengan baik pada pengobatan jangka

panjang dan harus digunakan dalam kombinasi dengan obat tambahan, biasanya *doksisiklin oral*. Malaria *falciparum* yang parah, atau infeksi yang dipersulit oleh jumlah parasit yang relatif tinggi (lebih dari 2% sel darah merah yang terparasit) harus diobati dengan terapi *intravena* sampai pasien cukup sehat untuk melanjutkan pengobatan oral (Lalloo et al., 2016).

Malaria *falciparum* pada kehamilan cenderung lebih rumit, *plasenta* mengandung parasit dalam jumlah besar, bayi lahir mati atau persalinan prematur dapat terjadi dan diagnosis dapat menjadi sulit jika parasit terkonsentrasi di *plasenta* dan sedikit di dalam darah. Malaria *falciparum* tanpa komplikasi pada trimester kedua dan ketiga kehamilan harus diobati dengan artemether-lumefantrine (Kelas 2B). Malaria *falciparum* tanpa komplikasi pada trimester pertama kehamilan biasanya harus diobati dengan kina dan *klindamisin*, tetapi saran dari dokter spesialis harus dicari. Malaria berat pada setiap trimester kehamilan harus diobati seperti pada pasien lain dengan artesunat lebih disukai daripada kina (Kelas 1C) (Lalloo et al., 2016)

Anak-anak dengan malaria tanpa komplikasi harus diobati dengan ACT (*artemether lumefantrine* atau *dihydroartemisinin piperaquine*) sebagai pengobatan pertama (Kelas 1A). Parasit yang tidak aktif (*hipnozoit*) tetap ada di dalam hati setelah pengobatan infeksi *P. vivax* atau *P. ovale* satu-satunya obat yang saat ini efektif untuk membasmi (*hipnozoit*) tetap ada di dalam hati setelah pengobatan infeksi *P. vivax* atau *P. ovale*: satu-satunya obat yang saat ini efektif untuk membasmi *hipnozoit* adalah *primaquin* (1A). *Primaquin* lebih efektif dalam mencegah kekambuhan jika diminum bersamaan dengan *klorokuin* (Kelas 1C). Serangan akut malaria tidak memberikan perlindungan ketika mendapatkan serangan berikutnya. Individu yang pernah menderita malaria harus melakukan tindakan pencegahan anti-nyamuk dan

kemoprofilaksis yang efektif selama kunjungan berikutnya ke daerah endemis (Lalloo et al., 2016)

Terapi kombinasi berbasis *Artemisinin* (ACT) harus menjadi pilihan pertama untuk semua kasus malaria tanpa komplikasi. Selain itu, pilihan antara ACTs harus didasarkan pada pola resistensi regional. ACT seharusnya tidak hanya menjadi pilihan pertama tetapi juga pilihan kedua untuk pengobatan, pada anak-anak, orang dewasa dan wanita hamil trimester kedua dan ketiga (Visser et al., 2022). Menurut Ashley & Phyo (2018), resistensi *Plasmodium falciparum* terhadap turunan artemisinin, piperakuin dan meflokuin di Asia Tenggara menyebabkan antimalaria baru sangat dibutuhkan.

2. Pencegahan Kebal Obat

Resistensi obat antimalaria adalah ancaman utama bagi kesehatan di daerah tropis (White, 2014), hal yang sama juga dikemukakan oleh oleh Antony & Parija (2016), bahwa resistensi terhadap obat antimalaria menyebabkan angka kematian dan kesakitan yang telah dicapai sejauh ini melalui program pengendalian malaria. Monitoring evaluasi resistensi obat antimalaria yang tersedia membuat pengambilan keputusan yang tepat terhadap kebijakan obat yang efektif, melalui studi efikasi *in vivo*, uji kerentanan obat *in vitro* dan deteksi *penanda molekuler*. Selain itu pemahaman mengenai mekanisme obat antimalaria juga dibutuhkan, oleh karena merupakan kunci dalam kemunculan dan penyebaran resistensi obat.

Menurut Syamsudin (2006), adapun upaya pencegahan kekebalan obat dilakukan dengan berbagi cara:

- a. Kombinasi obat yang mekanisme kerjanya berbeda, misalnya *klorokuin* dengan *proguanil*.
- b. Pengembangan *antigen* dan vaksin malaria, Adapun vaksin yang tersedia diharapkan sesuai dengan jenis *plasmodiumnya*.

- c. Kehadiran obat malaria baru. Pengembangan ditujukan pada target farmakologi dari obat seperti: pembentukan heme bebas di dalam *vakuola* makanan yang bersifat asam di dalam *parasit*.

Upaya pencegahan resistensi obat antimalaria juga dikemukakan oleh Rasmussen et al (2022), dilakukan dengan:

- a. Pengawasan efikasi dan resistensi obat.
- b. Penggunaan kombinasi obat berupa : obat anti malaria pertama, kombinasi tiga obat
- c. Menghentikan penularan parasit yang resisten
- d. Membasmi *strain* yang *resisten*.

F. Pengawasan dan Manajemen Kasus

1. Pelaporan Kasus dan Pemantauan Kasus Malaria

Monitoring dan evaluasi dilakukan dengan melihat hasil laporan bulanan yang dikirim oleh puskesmas ke Dinas Kesehatan di tiap bulannya. Dari hasil laporan yang masuk ke Seksi P2 dan Seksi surveilans, akan dilihat jumlah kasus yang terjadi di tiap bulannya. Kemudian laporan tersebut akan dijadikan bahan masukkan dalam perencanaan program pengendalian malaria seperti kegiatan pembagian kelambu, *insektisida*, sistem kewaspadaan dini malaria dan pemeriksaan laboratorium (Purnama, 2019).

Monitoring dan evaluasi dilaksanakan secara berjenjang mulai dari pusat, provinsi sampai ke fasilitas kesehatan tingkat I yaitu puskesmas, dan pelaksanaannya pun secara berkala disesuaikan dengan program dan kebutuhan yang dibuat. Penguatan surveilans dilakukan dengan surveilans malaria berbasis kasus dan laboratorium, surveilans migrasi, surveilans faktor risiko vektor dan perilaku dari masyarakat (Direktorat Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Tular Vektor dan Zoonotik Kementerian Kesehatan RI, 2017).

2. Penelusuran Kontak

Melakukan pengamatan terus menerus terhadap penduduk dengan riwayat perjalanan atau sedang melakukan perjalanan baik yang bersifat sementara atau sedang melakukan perjalanan baik yang bersifat sementara atau menetap dari atau ke daerah endemis malaria melewati batas administratif wilayah.

Penelusuran kontak ini dilakukan dengan cara (Direktorat Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Tular Vektor dan Zoonotik Kementerian Kesehatan RI, 2017).

a. *Active case detection (ACD)*

Adalah kegiatan penemuan penderita tersangka malaria secara aktif melalui kunjungan rumah ke rumah secara rutin dalam siklus waktu tertentu berdasarkan insiden kasus malaria di daerah tersebut. Adapun tujuannya adalah menemukan penderita secara dini, memberikan pengobatan, memantau fluktuasi kasus, kewaspadaan dini untuk kejadian luar biasa. Adapun sasarannya adalah semua suspek malaria. Ini dilakukan dengan pengambilan sediaan darah tebal pada semua penderita malaria klinis yang ditemukan pada kunjungan.

Adapun siklus kunjungan rumah dibagi lagi menjadi 3 tahapan yaitu :

- 1) *High case incidence* dilakukan 2 minggu sekali kunjungan rumah
- 2) *Moderate case incidence* dilakukan 1 bulan sekali kunjungan rumah
- 3) *Low case incidence* dilakukan 1 bulan sekali kunjungan desa

b. *Passive Case Detection*

Kegiatan penemuan penderita malaria secara pasif oleh petugas kesehatan di fasilitas pelayanan kesehatan dengan menunggu kunjungan. Sasarannya adalah semua suspek malaria, baik akut, kronis maupun gagal pengobatan. Dilakukan dengan pengambilan spesimen darah tebal dan tipis

c. *Cross Notification*

Adalah pemberitahuan tentang adanya penderita malaria oleh daerah tempat ditemukannya penderita kepada daerah asal.

DAFTAR PUSTAKA

- Abba, K., Kirkham, A. J., Olliaro, P. L., Deeks, J. J., Donegan, S., Garner, P., & Takwoingi, Y. (2014). Rapid Diagnostic Tests For Diagnosing Uncomplicated Nonfalciparum or Plasmodium Vivax Malaria in Endemic Countries. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011431>
- Agnandji, S. T., Lell, B., Fernandes, J. F., Abossolo, B. P., Kabwende, A. L., Adegniko, A. A., Mordmüller, B., Issifou, S., Kremsner, P. G., Loembe, M. M., Sacarlal, J., Aide, P., Madrid, L., Lanaspá, M., Mandjate, S., Aponte, J. J., Buló, H., Nhama, A., Macete, E., ... Schellenberg, D. (2014). Efficacy and Safety of the RTS,S/AS01 Malaria Vaccine during 18 Months after Vaccination: A Phase 3 Randomized, Controlled Trial in Children and Young Infants at 11 African Sites. *PLoS Medicine*, 11(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001685>
- Antony, H. A., & Parija, S. C. (2016). Antimalarial Drug Resistance: An Overview. *Tropical Parasitol.*, 6(1), 30–41. <https://doi.org/10.4103/2229-5070.175081>
- Ashley, E. A., & Phyo, A. P. (2018). Drugs in Development for Malaria. *Drugs*, 78(9), 861–879. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0911-9>
- Ashley, E. A., Pyae Phyo, A., & Woodrow, C. J. (2018). Malaria. *The Lancet*, 391(10130), 1608–1621. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30324-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30324-6)
- Biro Komunikasi dan Pelayanan Publik Kementerian Kesehatan RI. (2023). *Tahun ini, 5 Provinsi dan 9 Kabupaten/Kota Berhasil Eliminasi Malaria. Sehat Negeriku*. <https://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/rilis-media/20230503/3842868/tahun-ini-5-provinsi-dan-9-kabupaten-kota-berhasil-eliminasi-malaria/>. Diakses : 25 September 2023

- Direktorat Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Tular Vektor dan Zoonotik Kementerian Kesehatan RI. (2017). Panduan Pemeliharaan Eliminasi Malaria. In *Direktorat Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Kementerian Kesehatan RI* (p. 16).
- Dirjen Pencegahan dan Pengendalian Penyakit P2P. (2020). *Rencana Aksi Program Dirjen P2P 2020-2024* (pp. 1-66).
- Fitriana, Y., Windusari, Y., & Hasyim, H. (2023). Berbagai Metode Intervensi Untuk Pengendalian Vektor Malaria. *Journal of Nursing and Public Health Vol.*, 11(1), 196-212. <https://doi.org/10.37676/jnph.v11i1.4120>
- Kementerian Kesehatan RI. (2007). *Pedoman Pelatihan Malaria*. <https://rskgm.ui.ac.id/wp-content/uploads/2021/03/118.-kmk432007.pdf>. Diakses : 25 September 2023
- Kementerian Kesehatan RI Dirjen P2PTVZ. (2020). Petunjuk Teknis Pendistribusian Dan Penggunaan Kelambu Anti Nyamuk. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), 148.
- Laloo, D. G., Shingadia, D., Bell, D. J., Beeching, N. J., Whitty, C. J. M., & Chiodini, P. L. (2016). UK Malaria Treatment Guidelines 2016. *Journal of Infection*, 72(6), 635-649. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.02.001>
- Lempang, M. E. P., Dewayanti, F. K., Syahrani, L., Permana, D. H., Malaka, R., Asih, P. B. S., & Syafruddin, D. (2022). Primate malaria: An Emerging Challenge of Zoonotic Malaria in Indonesia. *One Health*, 14(April), 100389. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2022.100389>
- Lobo, N. F., Achee, N. L., Greico, J., & Collins, F. H. (2018). Modern Vector Control. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(1). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025643>
- Marhaban, Ferasyi, T. R., & Abdullah, A. (2019). Eksplorasi Penerapan Strategi Pengendalian Malaria Berbasis Konsep One Health antara Dua Wilayah yang Sudah Berstatus Eliminasi dan Belum Eliminasi di Provinsi Aceh. *Jurnal Kesehatan Cehadum*, 1(2), 1-10.

- Monroe, A., Williams, N. A., Ogoma, S., Karema, C., & Okumu, F. (2022). Reflections on The 2021 World Malaria Report and The Future of Malaria Control. *Malaria Journal*, 21(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/s12936-022-04178-7>
- Purba, I. E., Hadi, U. K., & Hakim, L. (2016). Analisis Pengendalian Malaria di Provinsi Nusa Tenggara Timur dan Rencana Strategis Untuk Mencapai Eliminasi Malaria. *SPIRAKEL*, 8(2), 18–26. <https://doi.org/10.22435/spirakel.v8i2.6164.18-26>
- Purnama, T. B. (2019). Gambaran Program Pengendalian Malaria Di Kota Lubuk Linggau. *Jurnal Manajemen Informasi Dan Administrasi Kesehatan (JMIAK)*, 2(2). <https://doi.org/10.32585/jmiak.v2i02.451>
- Rasmussen, C., Alonso, P., & Ringwald, P. (2022). Current and Emerging Strategies to Combat Antimalarial Resistance. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 20(3), 353–372. <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1962291>
- Sanjaya, Y. C. A., & Pratiwi, I. E. (2023). 9 Cara Mencegah Gigitan Nyamuk Agar Tidur Lebih Nyenyak. *Www.Kompas.Com*. <https://www.kompas.com/tren/read/2023/06/14/210000265/9-cara-mencegah-gigitan-nyamuk-agar-tidur-lebih-nyenyak?page=all>. Diakses 27 September 2023
- Syamsudin. (2006). Resistensi Obat Antimalaria. *Maranatha Journal of Medicine and Health*, 5(2), 34–38. <https://media.neliti.com/media/publications/148710-ID-resistensi-obat-antimalaria.pdf>
- Syarif, A. (2020). Strategi Komunikasi Malaria Center dalam Mengkampanyekan Program Gerakan Berantas Kembali (Gebrak) Malaria di Halmahera Selatan. *Jurnal Komunikasi Dan Organisasi (J-KO)*. *Universitas Muhammadiyah Makassar*, 2(1), 01–08.
- Talapko, J., Škrlec, I., Alebić, T., Jukić, M., & Včev, A. (2019). Malaria: The Past and The Present. *Microorganisms*, 7(6). <https://doi.org/10.3390/microorganisms7060179>

- Tusting, L. S., Thwing, J., Sinclair, D., Fillinger, U., Gimnig, J., Bonner, K. E., Bottomley, C., & Lindsay, S. W. (2013). Mosquito larval source management for controlling malaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(8). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008923.pub2>
- Visser, M. T., Zonneveld, R., Peto, T. J., van Vugt, M., Dondorp, A. M., & van der Pluijm, R. W. (2022). Are National Treatment Guidelines for Falciparum Malaria in Line with WHO Recommendations and Is Antimalarial Resistance Taken Into Consideration? A review of Wuidelines in Non Endemic Countries. *Tropical Medicine and International Health*, 27(2), 129-136. <https://doi.org/10.1111/tmi.13715>
- Walker, N. F., Nadjm, B., & Whitty, C. J. M. (2018). Malaria. In *Medicine (United Kingdom)* (Vol. 46, Issue 1). <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.10.012>
- White, N. J. (2014). Malaria. In *Manson's Tropical Diseases: Twenty-Third Edition* (pp. 532-600). <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-5101-2.00044-3>
- WHO. (2021). Word Malaria Report 2021. In *Word Malaria report Geneva: World Health Organization. (2021). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.* <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2021>
- World Health Organization. (2013). *Larval Source Management: A Supplementary Measure for Malaria Control* (Vol. 25, Issue 1, pp. 41-43). https://doi.org/10.1564/v25_feb_13

BAB 3

KARAKTERISTIK HOST/VEKTOR DAN LINGKUNGAN YANG MENDUKUNG PENYEBARAN PENYAKIT MALARIA

Riyani Setyaningsih, S.Si, M.Sc

A. Host/Vektor

Vektor adalah arthropoda yang dapat menularkan, memindahkan, dan atau menjadi sumber penular penyakit. Definisi vektor ini tercantum dalam peraturan menteri kesehatan Republik Indonesia tahun 2017 tentang standar baku mutu kesehatan lingkungan dan persyaratan kesehatan untuk vektor dan binatang pembawa penyakit serta pengendaliannya (Menteri Kesehatan Republik and Indonesia, 2017).

Serangga merupakan bagian dari arthropoda yang mempunyai potensi sebagai vektor penyakit. Berdasarkan jenisnya vektor dapat dibedakan menjadi dua yaitu vektor mekanis dan biologi. Pembagian ini berdasarkan bagaimana metode patogen yang ditularkan melalui serangga yang membawanya. Serangga dikatakan sebagai vektor mekanis jika patogen ditularkan melalui bagian luar dari tubuhnya. Contoh serangga yang berperan sebagai vektor mekanis adalah lalat. Sedangkan vektor biologis adalah jika serangga menularkan patogen dengan cara patogen masuk ke dalam tubuhnya sebelum ditularkan. Proses perkembangbiakan patogen di dalam tubuh serangga sebelum ditularkan dapat terjadi melalui beberapa cara yaitu secara *propagative*, *cyclopropagative*, *cyclodevelopmental* dan transovarial. Perkembangbiakan secara *propagative* dilakukan dengan cara patogen tidak mengalami perubahan siklus tetapi terjadi perbanyakkan. Kasus ini terjadi

pada kejadian penularan *Yersinia pestis* oleh pinjal *Xenopsylla cheopis*. Perkembangbiakan dengan *cyclopropagative* adalah jika patogen di dalam tubuh serangga mengalami perubahan siklus dan memperbanyak sebelum ditularkan. Kasus ini dapat dilihat dalam perkembangbiakan *Plasmodium* di dalam tubuh nyamuk sebelum ditularkan ke manusia. Perkembangbiakan secara *cyclodevelopmental* adalah dimana pathogen mengalami perubahan siklus akan tetapi tidak terjadi memperbanyak. Kejadian ini dapat dilihat pada perkembangbiakan cacing filaria di dalam tubuh nyamuk.

Nyamuk merupakan serangga yang memiliki peran yang penting dalam proses terjadinya penularan penyakit tular vektor. Lima genus nyamuk yang berperan sebagai vektor penyakit antara lain genus *Anopheles*, *Culex*, *Aedes*, *Mansonia* dan *Armigeres*. *Anopheles* merupakan genus yang banyak menyumbang perannya sebagai vektor malaria di Indonesia.

B. Mengapa Nyamuk dapat Berperan sebagai Vektor

Berdasarkan hasil riset Rikhus Vektora di Indonesia ditemukan beberapa spesies *Anopheles*. Tidak semua *Anopheles* dapat berperan sebagai vektor malaria. Beberapa syarat yang dapat menyebabkan nyamuk *Anopheles* dapat menjadi vektor malaria antara lain memiliki umur yang panjang, populasinya tinggi serta tahan terhadap *Plasmodium*.

1. Memiliki Umur yang Panjang

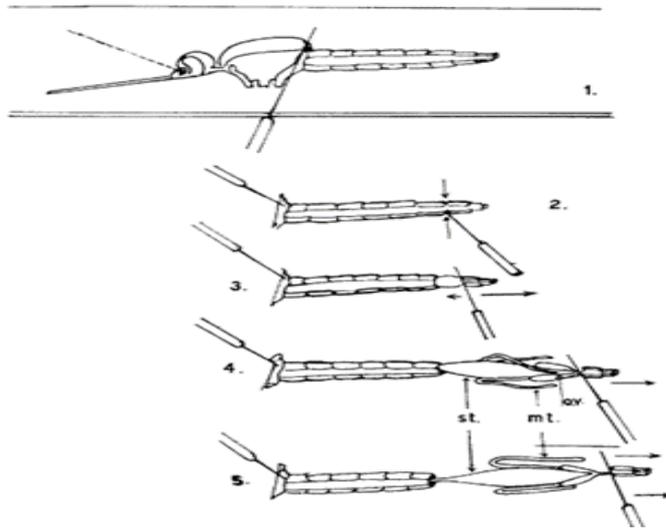
Umur panjang merupakan salah satu syarat agar nyamuk dapat berperan sebagai vektor. Hal ini disebabkan *Plasmodium* dalam tubuh nyamuk mengalami siklus perkembangbiakan sebelum siap ditularkan ke manusia. Dalam tubuh nyamuk *Plasmodium* mengalami beberapa tahapan siklus. Tahapan perkembangbiakan *Plasmodium* di dalam tubuh nyamuk diawali dengan pertemuan antara gametosit sehingga membentuk zigot. Zigot akan berkembang menjadi ookinete yang akan bergerak menembus lambung nyamuk. Pada bagian dinding luar nyamuk ookinet akan berubah menjadi ookista selanjutnya berkembang menjadi

sporozoite. *Sporozoit* merupakan stadium dari *Plasmodium* yang siap ditularkan ke manusia ketika nyamuk menghisap darah. Nyamuk yang memiliki umur panjang di alam akan memiliki potensi yang besar untuk menjadi vektor, karena memungkinkan *Plasmodium* dapat menyelesaikan stadium perkembangbiakannya sampai menjadi *sporozoite* (Kemenkes RI, 2013).

Umur yang panjang juga diperlukan agar nyamuk dapat berperan sebagai vektor, hal ini disebabkan karena masa inkubasi spesies *plasmodium* berbeda-beda tergantung dari spesiesnya. *Plasmodium falciparum* memiliki masa inkubasi 9-14 hari dengan rata-rata 12 hari, *Plasmodium vivax* 12-17 hari dengan rata-rata 15 hari, *Plasmodium ovale* 16-18 hari dengan rata-rata 17 hari, *Plasmodium malariae* 18-40 hari dengan rata-rata 28 hari, serta *Plasmodium knowlesi* 10-12 hari dengan rata-rata masa inkubasi 11 hari. (Kemenkes RI, 2013).

Umur nyamuk dapat diketahui dengan cara melakukan pembedahan *ovarium* dengan menggunakan jarum bedah nyamuk. Proses pembedahan dilakukan dengan tahapan membedah perut nyamuk dengan jarum bedah pada segmen ke 7. *Ovarium* dikeluarkan kemudian dipecah agar kumpulan calon telur terpisah satu dengan yang lain (Gambar 3.1) *Ovarium* yang telah dipecah kemudian dilihat dibawah mikroskop compound untuk melihat dilatasinya. Dilatasi dapat dilihat dengan memperhatikan perkembangan telur yang ada di *ovarium*. Perkembangan *ovarium* dimulai perkembangan stadium 1-5 dimana pada stadium 5 telur sudah siap akan dikeluarkan. Pada stadium 6 telur sudah dikeluarkan dan meninggalkan bekas telur yang terlihat pada stadium 7-10. Bekas tempat telur pada akhirnya akan semakin mengecil dan membentuk bulatan yang disebut dilatasi pada stadium 11. Proses perkembangan telur nyamuk dapat dilihat pada Gambar 3.2 (WHO Division of Malaria and Other Parasitic Diseases, 1975).

Hasil penghitungan dilatasi dapat digunakan untuk menghitung umur nyamuk. Dalam satu kali siklus gonotropik nyamuk, dari menghisap darah sampai bertelur membutuhkan waktu 2-3 hari. Sehingga umur nyamuk dapat dihitung dengan menggunakan rumus jumlah dilatasi yang ditemukan dikalikan 3 hari. Semakin lama umur nyamuk menunjukkan potensi sebagai vektor menjadi lebih tinggi (WHO Division of Malaria and Other Parasitic Diseases, 1975)



Gambar 3.1. Proses Pembedahan Nyamuk (WHO Division of Malaria and Other Parasitic Diseases, 1975).



Gambar 3.2. Perkembangan Telur Sampai Membentuk Dilatasi (WHO Division of Malaria and Other Parasitic Diseases, 1975).

2. Populasi yang Tinggi

Populasi nyamuk merupakan faktor yang dapat mendukung potensi nyamuk sebagai vektor malaria. Populasi yang tinggi akan meningkatkan potensi nyamuk untuk dapat menularkan *Plasmodium* ke manusia. Potensi sebagai vektor juga dapat dilihat dari perilaku nyamuk dalam menghisap darah. Nyamuk yang cenderung menghisap darah manusia akan memudahkan terjadinya transmisi malaria jika dibandingkan nyamuk yang cenderung lebih menyukai darah hewan.

3. Memiliki Ketahanan Terhadap *Plasmodium* yang Masuk Ke Dalam Tubuh Nyamuk

Kemampuan nyamuk dalam mempertahankan hidup terhadap *Plasmodium* yang masuk ke dalam tubuhnya akan menentukan apakah spesies *Anopheles* yang ditemukan di suatu daerah berpotensi sebagai vektor atau tidak. Jika spesies *Anopheles* tersebut mati ketika menghisap darah yang mengandung *Plasmodium* maka disimpulkan bahwa spesies tersebut tidak berperan sebagai vektor malaria. Akan tetapi jika spesies *Anopheles* tertentu mampu bertahan hidup ketika menghisap darah orang yang mengandung *Plasmodium*, maka spesies tersebut dapat berperan sebagai vektor malaria.

Proses deteksi apakah suatu spesies nyamuk *Anopheles* dinyatakan sebagai vektor malaria atau tidak dapat dilakukan secara konvensional dan dengan PCR. Deteksi keberadaan *Plasmodium* secara konvensional dilakukan dengan pembedahan kelenjar ludah. Jika pada saat proses pembedahan kelenjar ludah ditemukan *sporozoite* maka spesies tersebut dinyatakan positif sebagai vektor malaria. Metode pembedahan kelenjar ludah merupakan metode gold standar yang digunakan dalam penentuan vektor malaria. Akan tetapi dengan metode ini sangat sulit ditemukan nyamuk yang positif *Plasmodium*. Oleh karena itu dikembangkan metode deteksi *Plasmodium* dengan menggunakan PCR.. Dengan metode PCR dimungkinkan dapat terdeteksi *Plasmodium* dengan lebih mudah, karena keberadaan *Plasmodium* dapat terdeteksi di bagian tubuh lainnya selain di kelenjar ludah (B2P2VRP, 2015) (WHO Division of Malaria and Other Parasitic Diseases, 1975).

C. Vektor Malaria, Distribusi dan Perilakunya

Berdasarkan data tahun 2013 menunjukkan di Indonesia ditemukan 20 spesies *Anopheles* yang telah terkonfirmasi sebagai vektor malaria. Spesies-spesies tersebut adalah *Anopheles aconitus*, *Anopheles balabacensis*, *Anopheles bancrofti*, *Anopheles barbirostris*, *Anopheles barbumbrosus*, *Anopheles farauti*, *Anopheles*

flavirostris, *Anopheles karwari*, *Anopheles kochi*, *Anopheles koliensis*, *Anopheles leucosphyrus*, *Anopheles maculatus*, *Anopheles nigerrimus*, *Anopheles parangensis*, *Anopheles punctulatus*, *Anopheles sinensis*, *Anopheles subpictus*, *Anopheles sundaicus*, *Anopheles tessellatus* dan *Anopheles vagus*. Distribusi spesies vektor malaria dipengaruhi oleh garis Wallace dan weber. Garis ini membagi wilayah Indonesia menjadi tiga bagian yaitu Indonesia bagian barat, tengah dan timur. Hal ini akan mempengaruhi jenis spesies vektor yang berperan di masing-masing wilayah tersebut (Elyazar *et al.*, 2013). Berdasarkan studi sebelumnya telah dilaporkan beberapa spesies *Anopheles* yang terkonfirmasi sebagai vektor malaria di beberapa pulau di Indonesia. Vektor malaria di pulau Jawa adalah *An. aconitus*, *An. sundaicus*, *An. maculatus*, *An. subpictus*, *An. vagus*, dan *An. balabacensis*. Vektor malaria di pulau Bali adalah *An. aconitus*, *An. sundaicus* dan *An. maculatus*. Vektor malaria di pulau Sumatera antara lain *An. sundaicus*, *An. maculatus*, *An. nigerrimus*, *An. sinensis*, *An. umbrosus*, *An. balabacensis*, *An. letifer*, dan *An. umbrosus*. Vektor malaria di Kalimantan meliputi *An. letifer*, *An. nigerrimus*, dan *An. balabacensis*. Vektor malaria di pulau Sulawesi adalah *An. nigerrimus*, *An. sundaicus*, *An. barbirostris*, *An. flavirostris*, *An. ludlowae*, *An. subpictus*, *An. minimus*, dan *An. subpictus*. Vektor malaria di Maluku meliputi *An. farauti*, *An. bancrofti*, *An. punctulatus*, dan *An. koliensis*. Vektor malaria di Papua antara lain *An. farauti*, *An. bancrofti*, *An. punctulatus*, dan *An. koliensis*. Vektor malaria di NTB dan NTT meliputi *An. balabacensis*, *An. barbirostris*, *An. flavirostris*, *An. subpictus*, *An. sundaicus*, dan *An. vagus*. Sedangkan di Bengkulu spesies vektor malaria yang telah terkonfirmasi adalah *An. sundaicus*, *An. nigerrimus*, *An. subpictus*, *An. sinensis*, dan *An. umbrosus* (Elyazar *et al.*, 2013) (Reid, 1968) (B2P2VRP, 2017).

Perilaku nyamuk sangat menentukan seberapa besar potensinya menjadi vektor penyakit. Perilaku nyamuk tersebut meliputi perilaku menghisap darah, perilaku istirahat, dan perilaku tempat mencari darah. Berdasarkan perilaku menghisap darah nyamuk dibedakan menjadi *zoofilik*

(menghisap darah hewan), *antropofilik* (menghisap darah orang) dan *antropozofilik* (menghisap darah hewan dan manusia). Secara umum nyamuk bersifat *zoofilik*, akan tetapi perubahan lingkungan dan perilaku manusia dapat menyebabkan perubahan perilaku nyamuk dalam menghisap darah. Perubahan lingkungan bisa terjadi antara lain karena penebangan hutan secara liar yang menyebabkan habitat hewan-hewan di hutan menjadi hilang dan hewan di hutan menjadi punah. Berkurangnya hewan di hutan yang semula menjadi sumber darah bagi nyamuk, membuat nyamuk beradaptasi mencari sumber darah selain hewan. Hal ini menyebabkan nyamuk bermigrasi ke pemukiman untuk mencari sumber darah. Jika di dalam pemukiman manusia tidak ditemukan darah hewan maka manusia akan menjadi sasaran sumber darah bagi nyamuk. Kondisi ini selain berdampak pada perubahan perilaku nyamuk, juga akan berpengaruh pada peluang terjadinya penularan malaria, karena terjadi kontak antara nyamuk dengan manusia (Thomsen *et al.*, 2017; Sherrard-Smith *et al.*, 2019).

Nyamuk *Anopheles* dimungkinkan menghisap darah beberapa kali dalam satu siklus gonotropik. Hal ini bisa dikarenakan karena pada saat proses penghisapan darah pertama dapat terganggu oleh aktivitas *host*, sehingga nyamuk akan terbang dan mencari sumber darah yang lain sebelum benar-benar kenyang darah. Perilaku ini akan memperbesar potensi penularan malaria ke manusia. Berdasarkan studi di beberapa kabupaten di daerah yang telah mencapai eliminasi malaria dengan metode umpan ternak ditemukan nyamuk *Anopheles* yang positif *Plasmodium*. *Anopheles kochi*, *An. tessellatus* dan *Anopheles barbirostris* di Kabupaten Jembrana Provinsi Bali dengan umpan ternak dan animal baited trap (ABT) positif *Plasmodium*. Demikian juga di Kabupaten Bulukumba Sulawesi Selatan ditemukan *An. vagus*, *An. peditaeniatus* positif *Plasmodium*. Sedangkan di Kabupaten Bengkalis Provinsi Riau dengan metode umpan ternak *An. sinensis* positif *Plasmodium* (Setiyaningsih, Yanti, *et al.*, 2019).

Perilaku nyamuk sebagai vektor malaria cenderung berbeda-beda setiap spesies dan di setiap daerah. Oleh karena itu metode pengendalian yang dilakukan sebaiknya bersifat lokal spesifik. Pengendalian vektor yang dilakukan sebaiknya berdasarkan data bionomik nyamuk vektor di daerah setempat, agar pengendalian vektor yang dilakukan tepat sasaran. Beberapa parameter yang perlu diperhatikan dalam mempelajari bionomik nyamuk adalah perilaku vektornya. Studi di Kabupaten Donggala Sulawesi Tengah ditemukan *An. barbirostris*, *An. ludlowe*, *An. maculatus*, *An. vagus*, *An. flavirostris*, dan *An. subpictus* yang cenderung menghisap darah hewan dibandingkan darah manusia. (Setiyaningsih, Lasmiati, *et al.*, 2019). Hasil penelitian di kepulauan Riau, Bangka Belitung, Lampung, Bangka Belitung, Jawa Barat, Jawa Tengah, Jawa Timur, dan Sulawesi Tengah *An. maculatus* diketahui menghisap darah manusia dan hewan, akan tetapi dominan menghisap darah hewan. Aktivitas menghisap darah cenderung ditemukan di luar rumah dan waktu menghisap darah terjadi mulai pukul 18.00 (Setiyaningsih *et al.*, 2023). *Anopheles barbirostris* hasil riset khusus vektora terdistribusi di Papua Barat, Kalimantan Tengah, Kalimantan Utara, Sulawesi Selatan, Bali, Daerah Istimewa Yogyakarta (DIY), DKI Jakarta, Riau, Jambi, dan Kepulauan Riau. Spesies ini diketahui menghisap darah manusia dan hewan, serta perilakunya menghisap darah baik di dalam luar rumah (Setiyaningsih *et al.*, 2020).

Studi di Lombok dan Sulawesi Tengah juga menunjukkan *An. vagus* cenderung menghisap darah manusia. Spesies ini juga diketahui lebih dominan dibandingkan spesies lain. Berdasarkan analisa *An. vagus* juga terdeteksi adanya *circum sporozoite Plasmodium sp* (Mading and Sopi, 2014; Maksud, 2017). *Anopheles subpictus* sebagai vektor malaria di Flores NTT menunjukkan perilakunya yang menghisap darah manusia sepanjang malam baik di dalam dan luar rumah. Akan tetapi spesies ini dominan ditemukan beristirahat di dalam rumah (Barodji *et al.*, 2000).

Vektor malaria di Papua *An. farauti* dan *An. punctulatus* aktivitas menghisap darahnya terjadi sepanjang malam dan ditemukan baik di dalam dan luar rumah (Sandy, 2014). Vektor malaria di Papua Barat adalah *An. farauti*, *An. bancrofti*, *An. punctulatus* dan *An. koliensis*. Berdasarkan hasil studi sebelumnya di Kabupaten Manokwari berdasarkan pemeriksaan PCR ditemukan *An. farauti* positif *Plasmodium* di ekosistem pantai dekat pemukiman, sedangkan *An. longirostris* ditemukan positif *Plasmodium* di ekosistem hutan jauh pemukiman, dan *An. punctulatus* di ekosistem non hutan dekat pemukiman (Setiyaningsih, Prihatin, *et al.*, 2018). Spesies *Anopheles* yang telah terkonfirmasi sebagai vektor malaria dengan PCR di Pangkajene dan Kepulauan adalah *An. vagus*, *An. indefinitus*, dan *An. subpictus* dan *An. barbirostris*. *Anopheles vagus* dan *An. indefinitus* cenderung menghisap darah hewan sedangkan *An. subpictus* dan *An. barbirostris* diketahui menghisap darah hewan dan manusia (Setiyaningsih, Widiarti, *et al.*, 2018).

Keberadaan nyamuk vektor malaria di suatu daerah tidak terlepas dari faktor pendukungnya. Salah satu faktor yang mempengaruhi populasi nyamuk vektor malaria di suatu daerah adalah tersediannya tempat perkembangbiakannya. Masyarakat yang tinggal dilokasi yang berdekatan dengan tempat perkembangbiakan vektor akan memiliki peluang yang lebih besar tertular oleh malaria (Foley *et al.*, 2003). Setiap spesies nyamuk vektor malaria cenderung memiliki tempat perkembangbiakan yang spesifik. Sebagai contoh tempat perkembangbiakan *An. vagus* biasa ditemukan di sawah, parit, selokan, genangan air di lahan kosong dan disekitar rumah (Mading and Sopi, 2014). Di Sulawesi Tengah spesies ini ditemukan di saluran irigasi, bekas tapak roda, tepi sungai, rawa-rawa dan kolam (Maksud, 2017).

Habitat *Anopheles flavirostris* ditemukan di sungai atau tempat-tempat yang ditemukan air dan posisi berada di bawah naungan (Foley, Torres and Mueller, 2002). *Anopheles subpictus* ditemukan di air payau, air tawar, dan air jernih serta air yang keruh. Larva spesies ini biasanya ditemukan di perairan yang

mengandung alga atau tanaman air serta mengandung seresah (Barodji *et al.*, 2000). Di Pangkajene dan kepulauan spesies ini ditemukan di tambak. Di kabupaten tersebut juga ditemukan *An. peditaeniatus* di air tawar serta *An. barbirostris* di parit (Setiyaningsih, Widiarti, *et al.*, 2018).

Anopheles farauti sebagai vektor malaria di Papua tempat perkembangbiakannya ditemukan di saluran irigasi, perairan dengan air payau. Sedangkan *An. koliensis* tempat perkembangbiakan ditemukan di air payau, rawa, hutan sagu, kolam permanen atau semipermanen, sedangkan *An. punctulatus* juga ditemukan di hutan sagu dan rawa (Sandy, 2014). Studi di Merauke Papua ditemukan *An. bancroftii*, *An. farauti*, *An. hilli*, *An. lungae*, *An. meraukensis*, dan *An. peditaeniatus* dimana spesies ini ditemukan di parit, kobakan, kubangan, kolam dan rawa-rawa, persawahan dan saluran irigasi dan buatan manusia berupa kolam tidak produktif yang terbentuk akibat galian tanah untuk membuat batu bata (Shinta and Marjana, 2015).

Studi di Banyumas *An. maculatus*, *An. barbirostris* dan *An. flavirostris* ditemukan di kobakan sepanjang sungai, kolam di sepanjang kebun, kolam rendaman kayu (Setiyaningsih *et al.*, 2015). Habitat perkembangbiakan *An. barbirostris* juga ditemukan di sawah dan parit (Setiyaningsih *et al.*, 2015). Studi di Kabupaten Pesisir Selatan ditemukan *An. aconitus*, *An. barbirostris*, *An. kochi*, *An. subpictus* dan *An. sundaicus* ditemukan beberapa jenis tempat perkembangbiakan seperti kolam bekas kurungan ikan, lagoon, rawa-rawa, kubangan kerbau, tambak sawah dan sungai (Lestari, Adrial and Rasyid, 2016).

D. Faktor - Faktor Penyebab Terjadinya Peningkatan Kasus Malaria

Terjadinya transmisi malaria di suatu daerah dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya keberadaan vektor, pathogen (*Plasmodium*), perilaku manusia dan faktor lingkungan. Keberadaan vektor malaria akan berdampak pada potensi terjadinya penularan malaria oleh nyamuk dari manusia yang

menderita malaria ke manusia yang sehat. Oleh karena itu dalam rangka meminimalisasi terjadinya kontak antara vektor malaria dan manusia maka dilakukan upaya pengendalian vektor. Diharapkan dengan dilakukan pengendalian vektor maka populasi vektor malaria di alam akan menurun dan berada pada jumlah populasi yang tidak membahayakan manusia. Upaya pengendalian vektor malaria dapat dilakukan dengan berbagai cara. Beberapa pengendalian vektor yang dapat dilakukan antara lain pengendalian secara biologi, fisik, kimia, manajemen dan manipulasi lingkungan dan pengendalian vektor terpadu (Menteri Kesehatan Republik and Indonesia, 2017).

Indonesia terdiri dari daerah-daerah dengan kategori daerah endemis malaria tinggi, sedang, rendah dan daerah yang sudah mendapat sertifikat eliminasi malaria. Keberadaan vektor malaria di daerah endemis malaria tinggi, sedang dan rendah akan berdampak pada peluang terjadinya peningkatan kasus malaria di daerah tersebut. Hal ini disebabkan karena daerah tersebut sudah terdapat pathogen yaitu *Plasmodium* yang ditemukan pada manusia. Sehingga keberadaan vektor malaria menyebabkan potensi terjadinya penularan malaria. Oleh karena itu di daerah yang masih menyandang daerah endemis malaria perlu dilakukan kegiatan selain pengendalian vektor juga dilakukan pengobatan penderita. Pengobatan penderita didasarkan pada hasil pemeriksaan darah pada darah pasien. Jika hasil pemeriksaan menunjukkan pasien positif *Plasmodium* maka dilakukan pengobatan kepada penderita sesuai standar pengobatan malaria yaitu menggunakan artemisinin combination therapy (ACT) (P2PTVZ, 2018).

Perilaku manusia juga berpotensi meningkatkan terjadinya penularan malaria di suatu wilayah. Perilaku manusia yang rentan menyebabkan terjadinya penularan malaria antara lain: (Kemenkes RI, 2011; Andriyani *et al.*, 2013; Barros and Honório, 2015; P2PTVZ, 2018; Dirjen P2PTVZ, 2020).

1. Migrasi Penduduk

Migrasi penduduk dapat berpeluang terjadinya penularan malaria jika migrasi itu dilakukan dari daerah

endemis malaria ke daerah yang bebas malaria. Penduduk yang telah terinfeksi malaria dapat menularkan malaria di daerahnya jika di lokasi tersebut ditemukan nyamuk yang sebelumnya telah terkonfirmasi sebagai vektor malaria. Dalam rangka meminimalisasi potensi penularan malaria akibat adanya mobilitas penduduk maka perlu dilakukan screening penduduk yang masuk ke suatu daerah, agar dapat dideteksi dini kemungkinan terjadinya penularan malaria di suatu wilayah.

2. Aktivitas di Malam Hari

Perilaku penduduk di malam hari juga berpotensi terjadinya penularan malaria, terutama aktivitas di luar rumah. Hal ini mengingat aktivitas menghisap darah vektor malaria cenderung terjadi pada malam hari. Sehingga aktivitas penduduk di luar rumah dapat meningkatkan terjadinya kontak dengan nyamuk vektor malaria, sehingga transmisi penularan malaria pada malam hari di luar rumah dapat terjadi. Dalam rangka mengurangi kontak manusia dengan nyamuk aktivitas malam hari dapat dilakukan dengan menggunakan repellent, dan baju panjang. Mengingat perilaku vektor malaria diketahui ada yang aktivitas menghisap darahnya selain ditemukan di luar rumah, vektor ini juga ditemukan aktivitasnya menghisap darah manusia pada malam hari di dalam rumah. Untuk menghindari gigitan nyamuk di dalam rumah pemerintah melakukan program pengendalian malaria secara nasional dengan menggunakan kelambu berinsektisida. Diharapkan dengan penggunaan kelambu ini dapat menurunkan populasi nyamuk serta frekuensi kontak dengan manusia.

3. Jenis Pekerjaan

Beberapa jenis pekerjaan yang mempunyai peluang terjadinya penularan malaria antara lain perambah hutan. Dalam melakukan kegiatan di dalam hutan diharapkan warga dapat melakukan perlindungan diri terhadap serangan nyamuk. Hal ini disebabkan karena di dalam hutan

ditemukan beberapa spesies nyamuk yang telah terkonfirmasi sebagai vektor malaria. Terjadinya kontak antara nyamuk vektor malaria dengan perambah hutan akan dapat menularkan penyakit tersebut di daerah di luar hutan dimana warga tinggal.

DAFTAR PUSTAKA

- Andriyani, D. *et al.* (2013) 'Faktor Risiko dan Pengetahuan, Sikap, Perilaku (PSP) Masyarakat pada Kejadian Luar Biasa (KLB) Malaria di Kabupaten Purbalingga', *Bul.Penelit.Kesehat.*, 41, pp. 84-102.
- B2P2VRP (2015) *Pedoman Pemeriksaan Deteksi agen Penyakit*. Salatiga.
- B2P2VRP (2017) *Pedoman Pengumpulan Data Vektor (Nyamuk) di Lapangan*. Salatiga.
- Barodji *et al.* (2000) 'Beberapa Aspek Bionomik Vektor Malaria dan Filariasis *Anopheles subpictus* Grassi di Kecamatan Tanjung Bunga, Flores Timur, NTT', *Bul.Penelit.Kesehat.*, 27, pp. 268-281.
- Barros, F. S. M. and Honório, N. A. (2015) 'Deforestation and Malaria on the Amazon Frontier: Larval Clustering of *Anopheles darlingi* (Diptera : Culicidae) Determines Focal Distribution of Malaria', *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 93(5), pp. 939-953. doi: 10.4269/ajtmh.15-0042.
- Dirjen P2PTVZ, S. M. (2020) *Petunjuk Teknis Pendistribusian Dan Penggunaan Kelambu Anti Nyamuk*. Edited by Hariyanto, S. Paulus, and R. Isa. Jakarta: Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Tular Vektor dan Zoonotik. Available at: file:///C:/Users/ACER/Downloads/buku tentang kelambu berinsektisida.pdf.
- Elyazar, I. R. F. *et al.* (2013) 'The Distribution and Bionomics of *Anopheles* Malaria Vector Mosquitoes in Indonesia', *Advances in Parasitology*, 83, pp. 173-266. doi: 10.1016/B978-0-12-407705-8.00003-3.
- Foley, D. H. *et al.* (2003) 'Host Dependent *Anopheles flavirostris* Larval Distribution Reinforces the Risk of Malaria Near Water', *Tropical Medicine*, 97, pp. 283-287.
- Foley, D. H., Torres, E. P. and Mueller, I. (2002) 'Stream-bank Shade and Larval Distribution of the Philippine Malaria Vector

- Anopheles flavirostris', *Medical and Veterinary Entomology*, 16(4), pp. 347–355. doi: 10.1046/j.1365-2915.2002.00382.x.
- Kemkes RI (2011) 'Pedoman Penggunaan Kelambu Berinsektisida Menuju Eliminasi Malaria'.
- Kemkes RI (2013) *Peraturan Menteri kesehatan republik indonesia Nomor 5 Tahun 2013 Tentang Pedoman Tata Laksana Malaria*. Jakarta: Menteri Hukum dan Hak Asasi manusia Republik Indonesia.
- Lestari, S., Adrial, A. and Rasyid, R. (2016) 'Identifikasi Nyamuk Anopheles Sebagai Vektor Malaria dari Survei Larva di Kenagarian Sungai Pinang Kecamatan Koto XI Tarusan Kabupaten Pesisir Selatan', *Jurnal Kesehatan Andalas*, 5(3), pp. 656–660. doi: 10.25077/jka.v5i3.594.
- Mading, M. and Sopi, I. I. P. . (2014) 'Beberapa Aspek Bioekologi Nyamuk Anopheles vagus di Desa Selong Belanak Kabupaten Lombok Tengah', *Spirakel*, 6(1), pp. 26–32. Available at: <http://ejournal.litbang.kemkes.go.id/index.php/spirakel/article/view/6127>.
- Maksud, M. (2017) 'Aspek Perilaku Penting Anopheles vagus dan Potensinya sebagai Vektor Malaria di Sulawesi Tengah : Suatu Telaah Kepustakaan', *Jurnal Vektor Penyakit*, 10(2), pp. 33–38. doi: 10.22435/vektor.v10i2.6256.33-38.
- Menteri Kesehatan Republik and Indonesia (2017) *Standar Baku Mutu Kesehatan Lingkungan dan Persyaratan Kesehatan untuk Vektor dan Binatang pembawa penyakit Serta Pengendaliannya*.
- P2PTVZ (2018) *Situasi Terkini Perkembangan Program Pengendalian Malaria di Indonesia tahun 2018*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Reid, J. A. (1968) *Anopheline Mosquitoes of Malaya and Borneo*. Malaysia.
- Sandy, S. (2014) 'Bionomik vektor malaria kelompok Anopheles punctulatus (Anopheles farauti, Anopheles koliensis,

- Anopheles punctulatus) di Provinsi Papua', *Balaba*, 10(01), pp. 47-52.
- Setiyaningsih, R. *et al.* (2015) 'Assesment Penyakit Tular Vektor Malaria di Kabupaten Banyumas', *Media Litbang Kesehatan*, 25(2), pp. 1-6.
- Setiyaningsih, R., Prihatin, M. T., *et al.* (2018) 'Distribusi Vektor Dan Potensi Penularan Malaria Di Papua Barat Pada Berbagai Ekosistem', *Vektora : Jurnal Vektor dan Reservoir Penyakit*, 10(1), pp. 1-12. doi: 10.22435/vk.v10i1.1050.
- Setiyaningsih, R., Widiarti, W., *et al.* (2018) 'Potensi Penyakit Tular Vektor di Kabupaten Pangkajene dan Kepulauan Provinsi Sulawesi Selatan', *Buletin Penelitian Kesehatan*, 46(4), pp. 247-256. doi: <https://doi.org/10.22435/bpk.v46i4.38>.
- Setiyaningsih, R., Lasmiati, L., *et al.* (2019) 'Bioekologi Vektor Malaria Pada Berbagai Ekosistem Di Kabupaten Donggala, Provinsi Sulawesi Tengah', *Vektora : Jurnal Vektor dan Reservoir Penyakit*, 11(1), pp. 1-10. doi: 10.22435/vk.v11i1.1139.
- Setiyaningsih, R., Yanti, A. O., *et al.* (2019) 'Studi Bioekologi Vektor Malaria di Daerah (Yang Mendapat Sertifikat) Eliminasi Malaria di Kabupaten Jembrana, Bengkalis dan Bulukumba', *Buletin Penelitian Kesehatan*, 47(4), pp. 283-294. doi: 10.22435/bpk.v47i4.2074.
- Setiyaningsih, R. *et al.* (2020) 'Informasi Terkini Anopheles barbirostris dan Potensi Penularan Malaria pada Beberapa Provinsi di Indonesia', *Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*, 30(2), pp. 119-134. doi: 10.22435/mpk.v30i2.3240.
- Setiyaningsih, R. *et al.* (2023) 'Distribution and Behavior of Anopheles maculatus and its Potential as a Malaria Vector in Indonesia', *Epidemiology and Society Health Review (ESHR)*, 5(1), pp. 41-50. doi: 10.26555/eshr.v5i1.7257.
- Sherrard-Smith, E. *et al.* (2019) 'Mosquito Feeding Behavior and How it Influences Residual Malaria Transmission Across

Africa', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(30), pp. 15086–15096. doi: 10.1073/pnas.1820646116.

Shinta and Marjana, P. (2015) 'Distribusi dan Perilaku Vektor Malaria di Kabupaten Merauke , Papua', *Buletin Penelitian Kesehatan*, 43(4), pp. 219–230.

Thomsen, E. K. *et al.* (2017) 'Mosquito behavior change after distribution of bednets results in decreased protection against malaria exposure', *Journal of Infectious Diseases*, 215(5), pp. 790–797. doi: 10.1093/infdis/jiw615.

WHO Division of Malaria and Other Parasitic Diseases (1975) 'Manual on practical entomology in malaria. Part II. Methods and techniques', *Who Offset Publ., Geneva*. Geneva: World Health Organization, pp. 1–197.

BAB

4

MALARIA TROPIKA *Plasmodium Falciparum*

dr. Freggy Spicano Joprang, M.Biomed

A. Pendahuluan

Plasmodium falciparum, merupakan penyebab penyakit malaria tropika atau malaria tertiana maligna, atau malaria perniciososa. *P. falciparum* memiliki patogenitas yang tinggi sehingga dapat menyebabkan komplikasi yang berat dan kematian bagi penderitanya (Paniker, 2018)

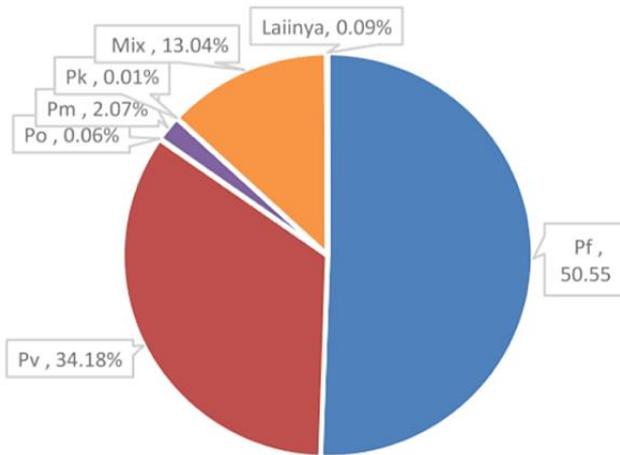
Malaria seberal merupakan salah satu komplikasi neurologi yang disebabkan oleh *P.falciparum* yang dapat menyebabkan kematian (Luzolo and Ngoyi, 2019), biasanya sering menyerang anak-anak usia di bawah 3 tahun dan ibu hamil (World Health Organization, 2021). Kematian yang disebabkan malaria serebral sekitar 20% pada anak-anak, dan 30% pada orang dewasa (Solomon et al., 2014)

Pada bab ini akan dibahas mengenai perkembangan terkini *P. falciparum*, meliputi epidemiologi, siklus hidup, morfologi, patogenesis, diagnosis, serta tatalaksana.

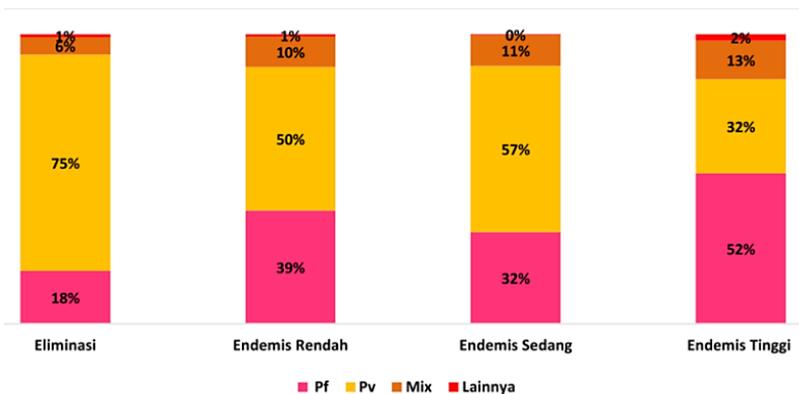
B. Epidemiologi

Pada tahun 2021 kasus malaria di Indonesia sebesar 443.530 kasus, jumlah kasus terbanyak ada di Provinsi Papua sebesar 393.801 kasus, kemudian Provinsi Nusa Tenggara Timur sebesar 15.812 kasus, dan Provinsi Papua Barat sebesar 13.080 kasus (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2021).

Kasus malaria di Indonesia yang disebabkan oleh *P. falciparum* sebesar 50,55%. (Gambar 4.1) Pada daerah endemisitas tinggi, proporsi kasus malaria yang disebabkan oleh *P. falciparum* lebih tinggi dibandingkan *P. vivax*, sedangkan pada daerah endemisitas sedang dan rendah, kasus yang disebabkan oleh *P. vivax* lebih tinggi dibandingkan *P. falciparum*. (Gambar 4.) (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2022).



Gambar 4.1. Proporsi Kasus Malaria Berdasarkan Jenis Parasit Tahun 2022 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2022)

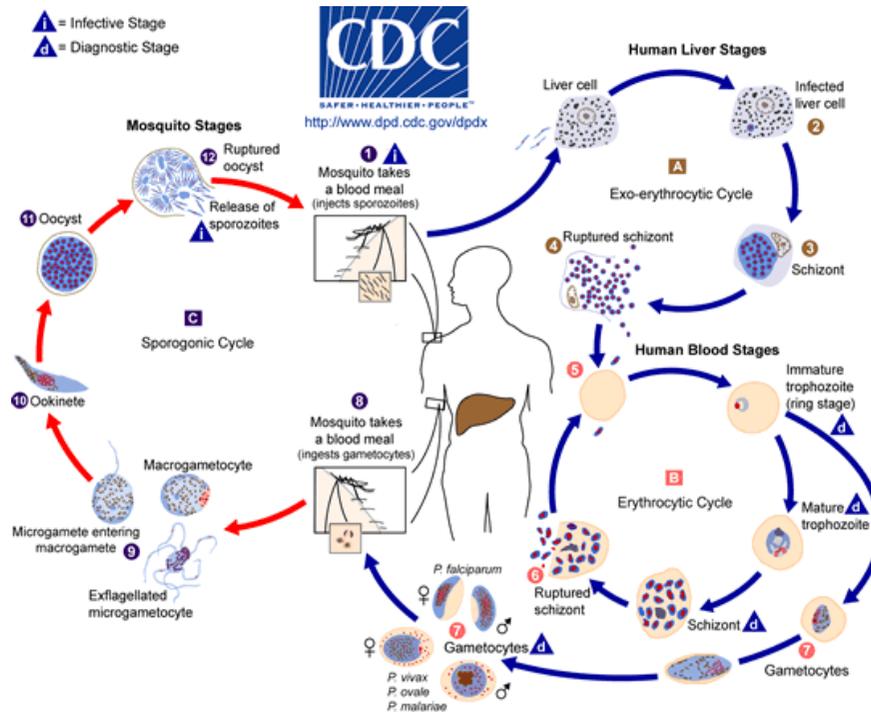


Gambar 4.2. Grafik proporsi Plasmodium per endemisitas tahun 2022 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2022)

C. Siklus Hidup

Siklus hidup *P. falciparum* dibagi 2 fase, fase aseksual yang terjadi pada manusia, dan fase seksual yang terjadi di tubuh nyamuk. Siklus hidup dimulai dari gigitan nyamuk *Anopheles* betina yang menggigit manusia, bersamaan dengan ini keluar stadium sporozoit melalui proboscis nyamuk. Stadium sporozoit akan masuk ke sirkulasi darah manusia dan kemudian masuk ke dalam sel hati, di dalam sel hati berkembang menjadi stadium skizon. Setelah skizon matang terjadi ruptur sel hati dan keluar merozoit, peristiwa ini disebut skizogoni (skizogoni eksoeritrositer). Merozoit akan menyerang eritrosit dan berkembang di dalam eritrosit menjadi stadium trofozoit muda/*ring form* karena parasit berbentuk seperti cincin. Cincin sering terlihat di tepi dari eritrosit sehingga disebut sebagai bentuk *accolé/ applique*. Kemudian parasit akan berkembang menjadi stadium trofozoit lanjut/*amoeboid form* lalu menjadi stadium skizon. Stadium trofozoit lanjut dan skizon tidak terlihat di darah tepi tetapi ada di sirkulasi kapiler organ dalam. Jika kedua stadium ini terlihat di darah tepi, hal ini menunjukkan terjadi infeksi yang berat. Setelah skizon matang maka terjadi ruptur dari eritrosit dan merozoit keluar ke sirkulasi darah, peristiwa ini disebut skizogoni eritrositer. Pada skizogoni ini akan keluar juga pirogen yang bertanggung jawab pada terjadi demam yang khas pada malaria. Skizogoni eritrositer ini terjadi sekitar 48 jam atau kurang, sehingga periode demam pada *P. falciparum* terjadi sekitar 36-48 jam. Merozoit akan menyerang eritrosit lainnya. Setelah beberapa siklus eritrositer ini, merozoit akan berkembang menjadi bentuk seksual yang disebut dengan stadium gametosit. Gametosit pada *P. falciparum* terlihat di peredaran darah tepi dalam waktu 10-12 hari setelah terlihat stadium trofozoit muda di darah tepi. Gametosit pada *P. falciparum* berbentuk seperti bulan sabit/pisang, gametosit betina disebut makrogametosit, dan gametosit jantan disebut mikrogametosit. Stadium gametosit ini dapat bertahan di sirkulasi darah selama 60 hari, lebih lama dibandingkan *Plasmodium* lainnya. (C. K. Jayaram Paniker, 2018).

Pada saat nyamuk *Anopheles* betina menghisap darah manusia yang mengandung gametosit ini, maka parasit seksual ini akan dicerna bersama dengan eritrosit dalam tubuh nyamuk. Inti dari mikrogamet akan membelah (eksflagelasi) menjadi 4-8 yang masing-masing akan menjadi bentuk panjang seperti benang (flagel), flagel atau gamet jantan ini disebut sebagai mikrogamet. Makrogametosit mengalami proses pematangan dan menjadi gamet betina atau makrogamet. Pada lambung nyamuk akan terjadi fertilisasi/pembuahan dan menjadi zigot. Pada awalnya zigot berbentuk bulat dan tidak bergerak, dan dalam waktu 18-24 jam menjadi bentuk panjang yang dapat bergerak, dan disebut ookinet. Kemudian ookinet akan menembus dinding lambung dan menjadi bentuk bulat yang disebut sebagai ookista. Ookista akan berkembang menjadi besar dan mengandung sporozoit. Ookista akan pecah dan ribuan sporozoit akan bergerak dalam rongga tubuh nyamuk menuju ke kelenjar liur nyamuk. Proses sporogoni ini berlangsung selama 10 hari (Gambar 4.3).

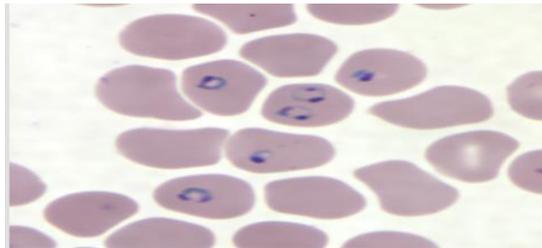


Gambar 4.3. Siklus Hidup Plasmodium falciparum (CDC, 2017)

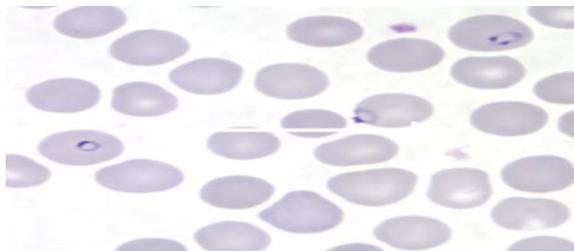
D. Morfologi

Pada malaria tropika, eritrosit yang diinfeksi tidak membesar selama perkembangan parasit. Stadium trofozoit muda/bentuk cincin dari *P. falciparum*, parasit berbentuk cincin yang sangat kecil dan halus dengan ukuran sekitar seperenam diameter eritrosit. Bentuk cincin dapat terlihat 2 butir kromatin seperti *stereo headphone*, cincin dapat terlihat di tepi dari eritrosit (*accole/applique*) (Gambar 4.4 dan 4.5) (CDC, 2017).

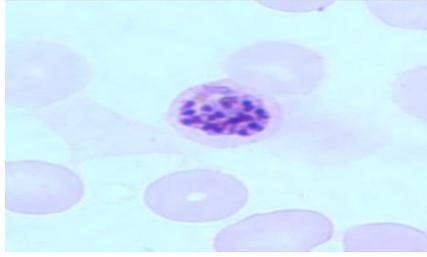
Stadium trofozoit muda dan lanjut akan menghilang dari darah tepi setelah 24 jam dan akan tertahan di kapiler organ dalam, seperti otak, paru-paru, plasenta, usus, jantung, ginjal, dan sumsum tulang. Pada kapiler organ dalam ini, parasit akan berkembang menjadi skizon, skizon matang akan mengandung 8-24 buah merozoit (rata-rata 16 merozoit). Skizon matang *P. falciparum* lebih kecil dibandingkan malaria lainnya. (Gambar 4.6) Pada stadium trofozoit lanjut dan skizon terdapat titik-titik kasar yang jelas (titik Maurer) yang tersebar di duapertiga eritrosit (CDC, 2017).



Gambar 4.4. Trofozoit Muda *P. Falciparum* Bentuk Stereo Headphone (CDC, 2017)

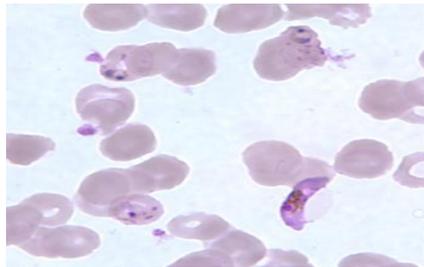


Gambar 4.5. Trofozoit Muda *P. falciparum* Bentuk *acole* (CDC, 2017)

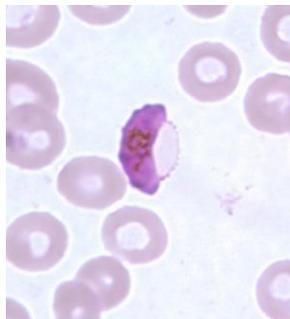


Gambar 4.6. Skizon *P. falciparum* (CDC, 2017)

Stadium gametosit *P. falciparum* memiliki bentuk yang khas seperti seperti bulan sabit/pisang. Makrogametosit bentuknya lebih lebih langsing dibandingkan mikrogametosit. Inti makrogametosit lebih kecil dan padat, berwarna merah tua, dengan butir-butir pigmen tersebar di sekitar inti. Sedangkan mikrogametosit bentuknya lebih lebar seperti sosis, dengan inti besar, tidak padat berwarna merah muda, terdapat butir-butir pigmen disekitar inti (Gambar 4.7 dan 4.8)



Gambar 4.7. Makrogametosit *P. falciparum* (CDC, 2017)

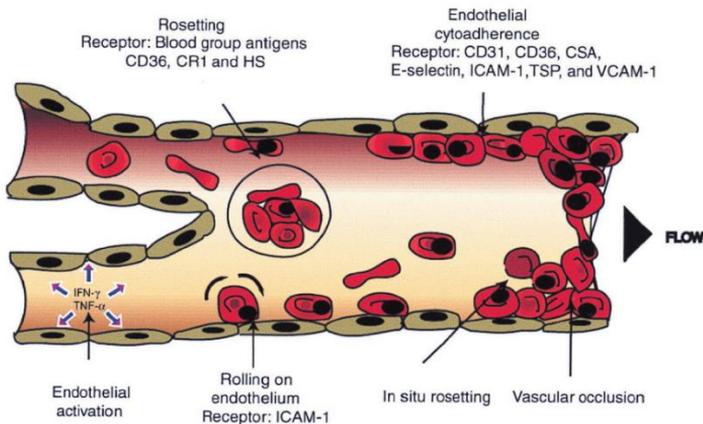


Gambar 4.8. Mikrogametosit *P. falciparum* (CDC, 2017)

E. Patogenesis

Pada *P. falciparum* stadium skizogoni eritrositer berlangsung dalam kurang dari 48 jam dan periodisitasnya khas tersiana, tetapi seringkali terdapat dua atau lebih kelompok-kelompok parasit dengan sporulasi yang tidak sinkron sehingga periodisitas demam pada penderita menjadi tidak teratur terutama pada permulaan serangan malaria.

Pada *P. falciparum* dapat terjadi komplikasi pada otak atau organ dalam lainnya, hal ini disebabkan karena eritrosit yang terinfeksi dapat menempel pada endotel membran vascular melalui perantara reseptor *P. falciparum erythrocyte membrane protein 1* (Pfemp1), yang disebut sebagai *cytoadherence*/sekuestrasi (Jensen et al., 2020). Reseptor permukaan endotel vaskular yang bertanggungjawab terhadap sekuestrasi ini adalah ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule 1) pada otak (Berendt et al., 1989), chondroitin sulfat A pada plasenta (Rogerson et al., 1995), dan CD 36 (Berendt et al., 1989) pada organ lainnya. Pada saat yang sama, eritrosit yang terinfeksi ini dapat juga melekat pada eritrosit-eritrosit lainnya (*rosetting*). Sekuestrasi dan *rosetting* ini dapat menyebabkan sumbatan pada kapiler. Sekuestrasi, *rosetting*, dan aglutinasi ini yang menyebabkan komplikasi pada malaria falsiparum ini dan dapat menyebabkan kematian. (Gambar 4.9) (Song et al., 2022)



Gambar 4.9. Rosetting, Sekuestrasi dan Aglutinasi Vaskular (Chen et al., 2000)

F. Diagnosis

Diagnosis malaria tropika ditegakkan secara mikroskopis pada pemeriksaan darah tepi dengan pembuatan sediaan darah tipis dan darah tebal. Pada pemeriksaan darah tebal, dapat ditemukan gambaran bintang-bintang di langit (*sterren hemel*), dan gametosit yang berbentuk pisang. Sedangkan pada sediaan darah tipis dapat ditemukan stadium trofozoit muda, dan gametosit (CDC, 2017).

G. Tatalaksana

Pengobatan malaria falsiparum di Indonesia menurut Kemenkes Republik Indonesia adalah dengan pemberian Dehidroartemisinin-Piperakuin (DHP) ditambah Primakuin. DHP dapat diberikan pada malaria falsiparum tanpa komplikasi selama 3 hari dan Primakuin hanya satu kali pemberian dengan dosis 0,25 mg/KgBB, Primakuin tidak boleh diberikan pada bayi dibawah 6 bulan dan ibu hamil, serta ibu menyusui dengan bayi dibawah 6 bulan (Gambar 4.10) (Kemenkes RI, 2020)

Hari	Jenis obat	Jumlah tablet per hari menurut berat badan								
		≤5 kg	>5-6 kg	>6-10 kg	>10-17 kg	>17-30 kg	>30-40 kg	>40-60 kg	>60-80 kg	>80 kg
		0-1 bulan	2-<6 bulan	6-12 bulan	<5 tahun	5-9 tahun	10-14 tahun	≥15 tahun	≥15 tahun	≥15 tahun
1-3	DHP	⅓	½	½	1	1½	2	3	4	5
1	Primakuin	-	-	¼	¼	½	¾	1	1	1

Gambar 4.10. Pengobatan malaria falsiparum dengan DHP dan Primakuin (Kemenkes RI, 2020)

Pengobatan pada penderita malaria berat diberikan obat Artesunat secara intravena dengan dosis 2,4 mg/kgBB sebanyak 3 kali pada jam 0, 12, 24 pada hari pertama. Selanjutnya diberikan 2,4 mg/kgBB intravena setiap 24 jam sehari sampai pasien dapat minum obat per oral (Kemenkes RI, 2020).

DAFTAR PUSTAKA

- Berent, A. R., Simmons, D.L., Tansey, J., Newbold, C.I., and Marsh, K. (1989). Intercellular adhesion molecule -1 is an endothelial cell adhesion receptor for *Plasmodium falciparum*. *Nature*. 341 (6237), 57-59. Doi: 10.1038/341057a0
- CDC. (2017). *DPDx - Laboratory Identification of Parasites of Public Health Concern* [Online]. CDC. Available: <https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html> [Accessed 20 October 2023].
- Chen, Q., Schlichtherle, M. and Wahlgren, M. (2000). Molecular aspect of severe malaria. *Clin. Microbiol. Rev.* 13 (3), 439-450. Available: https://www.researchgate.net/publication/277435057_Molecular_Aspects_of_Severe_Malaria/link/5776557008ae1b18a7e192df/download [Accessed 21 October 2023]
- Jensen, A. R., Adams, Y. and Hviid, L. (2020). Cerebral *Plasmodium falciparum* malaria : The role of PfEMP1 in its pathogenesis and immunity , and PfEMP1 -based vaccines to prevent it. *Immunol. Rev.* 293 (1), 230-252. doi: 10.1111/imr.12807
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2019). Buku saku tatalaksana malaria.
- Kementerian Republik Indonesia. (2022). Laporan situasi terkini perkembangan program pengendalian malaria di Indonesia tahun 2022.
- Paniker, C. K. J. (2018). *Malaria and Babesia*. Paniker's Textbook of Medical Parasitology. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, pp, 66-89
- Rogerson, S. J., Chaiyaroj, S. C., Ng, K., Reeder, J.C., and Brown, G.V. (1995). Chondroitin sulfate a is a cell surface receptor for *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *J. Clin. Exp. Med.* 182 (1), 15-20. Doi:10.1084/jem.182.1.15

- Solomon, W., Wilson, N. O., Anderson, L., Pitts, S., Patrickson, J., Liu, M., et al. (2014). Neuregulin-1 attenuates mortality associated with experimental cerebral malaria. *J. Neuroinflammation* 11,9. doi:10.1186/1742-2094-11-9
- Song, X., Wei, W., Cheng, W., Zhu, H., Wang, W., Dong, H., and Li, J. Cerebral malaria induced by *Plasmodium falciparum*: clinical features, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 1-14. Doi: 10.3389/fcimb.2022.939532.
- World Health Organization. (2021). Switzerland: Geneva, World malaria report 2

BAB

5

MALARIA TERTIANA PLASMODIUM VIVAX

Dr.Tri Ramadhani, S.K.M, M.Sc

A. Pendahuluan

Malaria tertiana merupakan salah satu dari lima jenis malaria yang ada di dunia (malaria tropika, quartana, ovale, dan knowlesi). Penyakit ini disebabkan oleh *plasmodium vivax*, merupakan protozoa darah kelas sporozoa selain *Toxoplasma gondii*. Plasmodium digolongkan kedalam kelas sporozoa karena tidak memiliki alat gerak khusus seperti halnya protozoa kelas yang lain.

Plasmodium vivax adalah penyakit malaria yang paling luas penyebarannya pada manusia dibandingkan *Plasmodium falciparum* (Gething, 2011) dan menyebabkan 2,5 miliar orang berisiko tertular (Howers 2016). Pada tahun 2019 terdapat sekitar 229 juta kasus malaria yang menyebabkan sekitar 409.000 kematian, mayoritas di benua Afrika (WHO World Malaria Report 2020). Karakteristik biologis dan epidemiologinya yang unik menimbulkan tantangan dalam mengendalikan strategi yang pada dasarnya ditargetkan terhadap *Plasmodium falciparum*. Berbeda dengan *P. falciparum*, infeksi *P. vivax* biasanya memiliki tingkat parasitemia darah yang rendah dengan gametosit muncul sebelum gejala klinis, dan adanya fase hipnozoit yang dapat menimbulkan kekambuhan (relaps).

Meskipun pengukuran prevalensi dan tingkat parasitemia relatif rendah, serta tingginya proporsi kasus tanpa gejala, parasit ini tidak berbahaya (menimbulkan kematian). Penyakit

penyerta atau penyakit kronis dapat berkontribusi terhadap keparahan infeksi *P.vivax* (Quispe 2014; Kute 2012).

Di daerah endemis rendah, di mana *P. vivax* sering bertahan meskipun tidak ada upaya eliminasi, semua kelompok umur berisiko tertular dan berlanjut menjadi parah (Mueller 2013) Kecenderungan *P. vivax* untuk menyerang sel darah muda (retikulosit) dan kemampuannya untuk bermigrasi ke luar sinus vena menghasilkan tingkat parasitemia yang relatif rendah (Baird JK, 2013). Bahkan di lingkungan dengan penularan rendah, sebagian besar infeksi *Plasmodium vivax* terjadi tanpa bergejala (Mueller 2013).

Insiden malaria oleh *Plasmodium vivax* sudah mengalami penurunan, diperkirakan 17,3 juta menjadi 6,5 juta kasus antara tahun 2010 dan 2019. Hal ini disebabkan oleh adanya peningkatan dalam tindakan langkah-langkah pengendalian malaria melalui tes diagnostik cepat, pengobatan antimalaria yang efektif, pengendalian vektor terpadu serta investasi global dalam eliminasi malaria (Cindy et al, 2021).

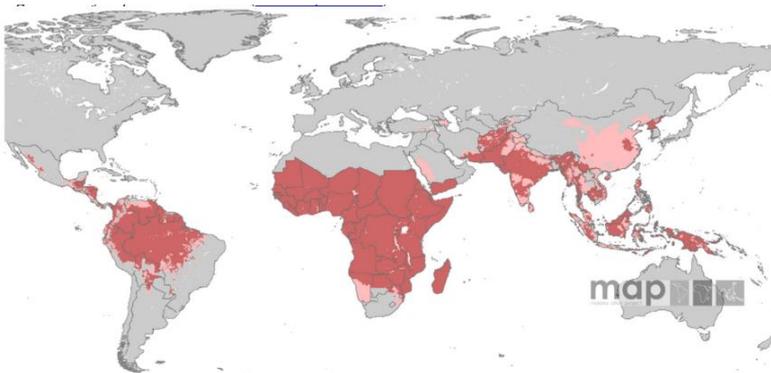
Tantangan terbesar dalam pengobatan malaria *P. vivax* adalah bagaimana mencegah kekambuhan. Hal ini disebabkan parasit pada tahap hati (hipnozoit) yang aktif berminggu-minggu atau berbulan-bulan setelah infeksi primer sehingga menyebabkan infeksi *P. vivax* berulang (kambuh). Interval dan frekuensi kekambuhan bervariasi tergantung pada usia dan intensitas penularan (Luxemburger et al, 1996; Van den Eede 2011). Infeksi *P. vivax* yang sering terjadi adalah penyebab utama morbiditas malaria *vivax*, terutama pada anak kecil yang mengalami kekambuhan berulang kali. Hal ini dapat menyebabkan anemia berat, malnutrisi, dan keterlambatan pertumbuhan pada anak-anak. (Poespoprodjo 2009).

B. Persebaran Geografis *P.vivax*

P. vivax adalah spesies malaria yang paling luas penyebarannya, lebih dari sepertiga populasi dunia, atau hampir 2,5 miliar orang, berisiko tertular malaria *P. vivax* (Gething et al 2012). Adanya fase hipnozoit di dalam hati, *P. vivax* dapat

bertahan hidup di iklim yang lebih dingin dibandingkan spesies malaria lainnya sehingga memberikan jangkauan geografis yang lebih luas, termasuk daerah tropis, subtropis, dan daerah beriklim sedang. Prevalensi tertinggi terdapat di Amerika Latin dan Asia Tenggara. Menurut Laporan Malaria Dunia WHO 2018, 74,1% kasus malaria di Wilayah Amerika pada tahun 2017 disebabkan oleh *P. vivax*. Meskipun endemisitas *P. vivax* sangat mirip dengan *P. falciparum* di banyak belahan dunia, ada beberapa tempat di Asia Tenggara seperti Korea Selatan di mana *P. vivax* merupakan penyebab tunggal infeksi malaria (Howes et al 2016).

Di Indonesia wilayah risiko tertinggi malaria *vivax* terjadi di wilayah timur Indonesia, khususnya Nusa Tenggara Timur (Kepulauan Sunda Kecil), Maluku, dan Papua. Sebagian besar wilayah Kalimantan dan Sumatra juga memiliki wilayah penularan yang luas, namun tingkat endemisitasnya jauh lebih rendah dibandingkan sebagian besar wilayah Indonesia bagian timur.



Gambar 5.1. Distribusi *Plasmodium vivax*

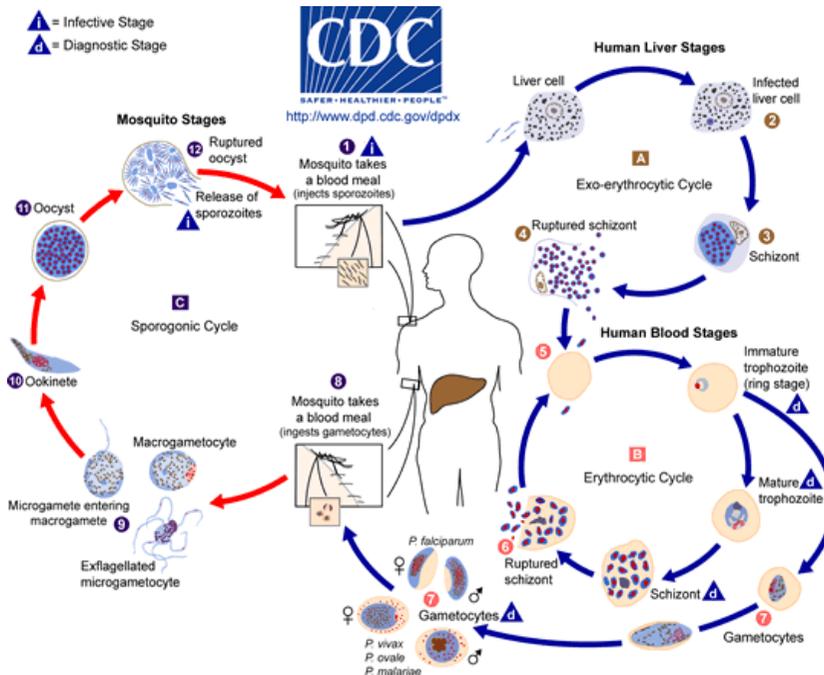
Sumber: www.map.ox.ac.uk and www.gamapserver.who.int/maplibrary/Files/Map/Global_Malaria_2010.png

C. Siklus Hidup Malaria *P. vivax*

Secara umum siklus hidup plasmodium terbagi menjadi dua yakni

1. Siklus seksual (sporogoni) terjadi dalam tubuh nyamuk *Anopheles*, sebagai pejamu atau host definitif.
2. Siklus aseksual (skizogoni) terjadi dalam tubuh manusia sebagai pejamu intermediet.

Siklus aseksual terbagi menjadi 2 siklus, yaitu siklus eritrosit dalam darah (skizogoni eritrosit) dan siklus dalam sel parenkim hati (skizogoni ekso eritrosit)



Gambar 5.2. Siklus Hidup Plasmodium Malaria

Sumber: CDC Center Disease Control and Prevention <https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html>

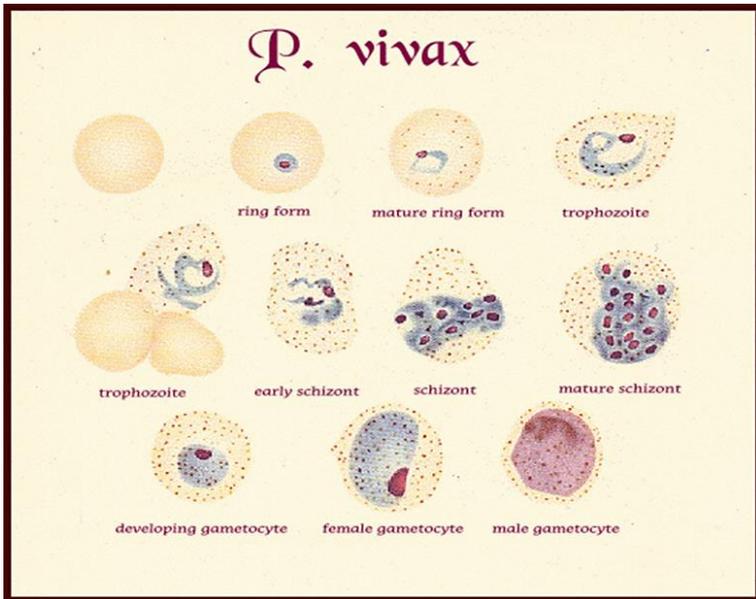
Siklus hidup parasit malaria dapat dijelaskan sebagai berikut:

1. Siklus ekso eritrositer (di luar sel darah merah)
 - a. Sporozoit menginfeksi sel hati
 - b. Sporozoid akan berkembang menjadi skizon (muda - tua/matang)
 - c. Schizon matang akan pecah dan melepaskan merozoit
 - d. Adanya tahapan dorman atau hipnozoit terutama pada *P. vivax* dan *P. ovale*, dimana plasmodium dapat bertahan di hati dan menyebabkan kekambuhan dengan menyerang aliran darah berminggu-minggu, atau bahkan bertahun-tahun kemudian (relaps).
2. Siklus eritrositer

Setelah mengalami perbanyakan di sel hati (skizogoni ekso-eritrositik), parasit mengalami perbanyakan aseksual di dalam eritrosit (skizogoni eritrositik).
3. Merozoit menginfeksi sel darah merah, melanjutkan perkembangannya menjadi trofozoit muda====trofozoit tua dan matang hingga berkembang menjadi skizon, kemudian merozoit akan pecah dan melepaskan tropozoit. Siklus ini akan berlanjut sampai tiga kali
4. Beberapa parasit berdiferensiasi menjadi tahap eritrosit seksual (gametosit) dan apabila terhisap nyamuk *Anopheles* betina sp siap untuk melanjutkan siklus perkembangbiakan seksual di tubuh nyamuk.
5. Siklus parasit dalam darah bertanggung jawab terhadap manifestasi klinis dari penyakit malaria.

D. Morfologi *P. vivax*

Pada infeksi *P. vivax*, sel darah merah dapat berukuran normal hingga membesar sampai 1-2x dari sel darah merah normal dan mungkin terdistorsi. Dalam kondisi optimal, titik schüffner dapat terlihat pada sediaan darah dengan pewarnaan giemsa.



Gambar 5.3. Morfologi dan Perkembangan Plasmodium Vivax Dalam Setiap Stadium (Sumber: Atlas Parasitologi)

Poin penting dalam mengidentifikasi plasmodium vivax antara lain:

1. Eritrosit terinfeksi parasit membesar
2. Sering ditemukan trofozoit maupun skizon pada sediaan darah tepi.
3. Ring forms matang cenderung besar dan kasar.
4. Schüfner's dots sering tampak pada sitoplasma eritrosit.
5. Sitoplasma parasit tidak teratur (ameboid)

Stadium Plasmodium vivax dalam tubuh manusia :

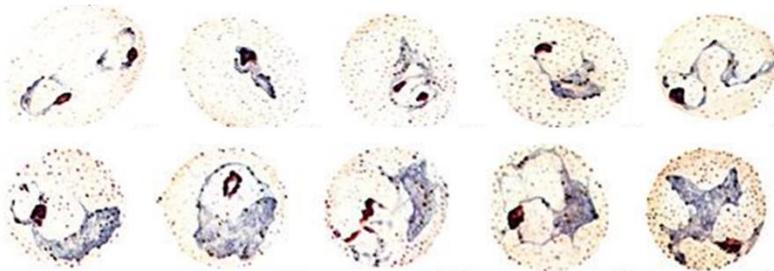
1. **Tropozoit muda**, dengan ciri-ciri sebagai berikut
 - a. Bentuk cincin dengan satu inti/kromatin berwarna merah
 - b. Sitoplasma berwarna biru di dalamnya terdapat vakuola
 - c. Sitoplasma dihadapan inti menebal seiring bertambahnya waktu
 - d. Parasit letaknya sentral di dalam eritrosit

- e. Biasanya hanya satu parasit dalam satu eritrosit dengan cincin tebal dengan satu titik kromatin
- f. Cincin muda hampir 1/3 bagian eritrosit.



Gambar 5.4. Plasmodium vivax stadium trophozoit muda
 Sumber: Malaria Journal Published by Springer Nature Online
 ISSN: 1475-2875

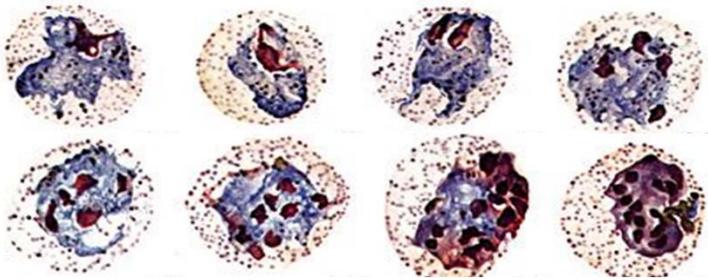
- 2. **Trophozoit tua**, dengan ciri-ciri sebagai berikut
 - a. Eritrosit membesar dan tidak berubah bentuk
 - b. Sitoplasma bentuknya tidak beraturan dan bersifat ameboid
 - c. Ciri khas dengan titik-titik Schuffner



Gambar 5.5. Plasmodium vivax stadium trophozoit tua
 Sumber: Malaria Journal Published by Springer Nature Online
 ISSN: 1475-2875

- 3. **Schizon muda**, dengan ciri-ciri sebagai berikut
 - a. Biasanya didahului dengan inti dan sitoplasma yang masih mengumpul
 - b. Sitoplasma menjadi padat, tidak bervakuola, inti membelah membentuk merozoid dan pigmen membesar
 - c. Merozoid yang terbentuk <10 (masih sedikit/belum memenuhi eritrosit)
 - d. Bentuk bulat, mengisi hampir separuh dari eritrosit
 - e. Diantara inti terdapat butir-butir hematin (pig mal)

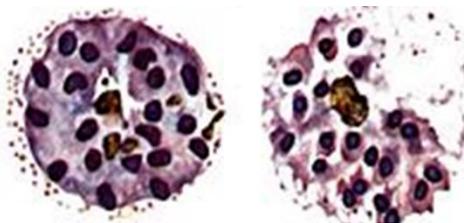
f. Terdapat titik-titik schuffner



Gambar 5.6. Plasmodium Vivax Stadium Schizon Muda
Sumber: Malaria Journal Published by Springer Nature Online
ISSN: 1475-2875

4. **Schizon tua/matang**, dengan ciri-ciri sebagai berikut
- Jumlah inti sesuai dengan spesies parasitnya dan biasanya sitoplasma juga masih mengumpul
 - Inti sudah membelah menjadi banyak dan masing - masing inti membentuk sitoplasma, generasi yang baru dibentuk ini disebut merozoit yang siap dan akan hidup masing-masing di sel darah merah
 - Merozoit sudah memenuhi eritrosit dengan susunan tidak teratur, biasanya berjumlah 12 - 18 merozoit

Perubahan dari schizon muda sampai dengan schizon tua/matang tergantung dari umurnya yang dengan jumlah inti dari schizon itu.



Gambar 5.7. Plasmodium Vivax Stadium Schizon Tua
Sumber: Malaria Journal Published by Springer Nature Online
ISSN: 1475-2875

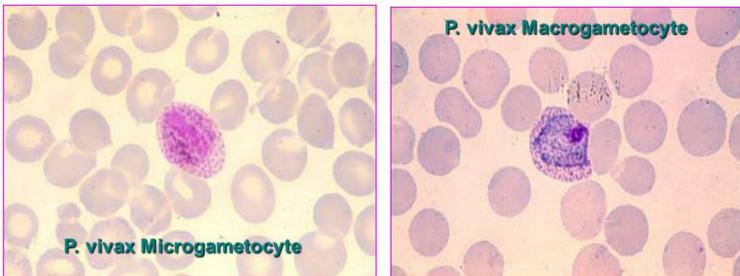
5. **Gametosit** dibedakan menjadi 2 bagian yaitu

a. Gametosit jantan (mikrogametosit)

- 1) Bentuk bulat, lebih kecil dari makrogametosit
- 2) Plasma lebih pucat
- 3) Inti melebar, berwarna pucat
- 4) Pigmen tersebar

b. Gametosit betina (makrogametosit)

- 1) Bentuk lonjong dan bulat, mengisi hampir seluruh eritrosit
- 2) Sitoplasma berwarna biru inti kecil, padat, biasanya letaknya eksentrik, pigmen tersebar
- 3) Inti mengumpul



Gambar 5.8. *Plasmodium Vivax* Stadium Gametosit

Sumber: Malaria Journal Published by Springer Nature Online

ISSN: 1475-2875

E. Malaria *P. vivax* Relapse

Adanya fase hipnozoit *P. vivax* dimana parasit mengalami tahap dorman yang menyebabkan kekambuhan klinis. Hipnozoit terjadi secara diam-diam, tanpa gejala, dan manusia dapat memindahkan parasit tersebut ke wilayah baru atau wilayah di mana sudah tidak terjadi penularan malaria lagi (Chu and White 2016). Mengatasi malaria *P. vivax* di berbagai wilayah kemungkinan memerlukan strategi intervensi yang secara khusus ditargetkan pada pola kekambuhan.

Hipnozoit yang menyebabkan kekambuhan dapat diaktifkan kembali dalam waktu dua minggu atau paling lama 10 bulan setelah infeksi awal (Chu and White 2016). Insiden dan

pola kekambuhan bervariasi secara geografis, di beberapa daerah, kekambuhan malaria *P. vivax* lebih umum terjadi dibandingkan infeksi primer yang disebabkan oleh penularan nyamuk ke manusia.

Strain di daerah beriklim sedang dan subtropis memiliki periode latensi yang panjang antara infeksi primer dan kekambuhan, biasanya 8–10 bulan (Chu and White 2016). Kekambuhan dengan latensi panjang tampaknya merupakan adaptasi yang memungkinkan parasit berlindung di tubuh manusia ketika populasi vektor menurun. Strain tropis memiliki waktu inkubasi yang pendek dan interval relaps yang pendek. Kekambuhan latensi pendek dengan gametosit yang berulang meningkatkan kemungkinan transmisi dari manusia ke nyamuk. Berbeda dengan kekambuhan malaria *P. vivax* dengan latensi panjang, kekambuhan pada infeksi latensi pendek (strain Chesson) terjadi lebih awal dan dengan tingkat kekambuhan yang lebih tinggi sebesar 90% dalam waktu 6 minggu setelah infeksi primer diobati (Chu and White 2016).

Pemicu kekambuhan secara spesifik masih belum diketahui dan kemungkinan besar latensi kekambuhan dan pemicu pada populasi parasit yang berbeda disesuaikan dengan kondisi lingkungan, sifat biologi dan ekologi inang (Howes, et al. 2016).

Terjadinya infeksi baru dapat memicu reaktivasi hipnozoit, misalnya, kekambuhan malaria *P. vivax* dapat terjadi setelah malaria *P. falciparum*. Hal ini secara biologis, karena inokulasi strain parasit baru oleh nyamuk menunjukkan bahwa kondisinya menguntungkan untuk penularan. Untuk malaria *P. vivax* tidak ada metode untuk membedakan antara kekambuhan yaitu kekambuhan infeksi awal karena pengobatan malaria yang tidak memadai sehingga parasit tidak sepenuhnya hilang selama pengobatan, kekambuhan reaktivasi hipnozoit atau infeksi ulang infeksi baru serta infeksi yang ditularkan oleh nyamuk.

F. Gejala dan Tingkat Keparahan *P. vivax*

1. Gejala Malaria *P.vivax* Tanpa Komplikasi

Gejala malaria berkisar dari penyakit yang sangat ringan hingga penyakit yang parah dan bahkan kematian. Malaria yang disebabkan oleh parasit *Plasmodium vivax* cenderung menimbulkan gejala yang lebih ringan. Walaupun tergolong ringan, malaria yang disebabkan oleh parasit ini dapat kambuh ketika daya tahan tubuh menurun karena parasit dapat aktif kembali. Jika tidak segera diobati, infeksinya bisa menjadi parah, bisa meliputi gagal ginjal, kejang, kebingungan mental, koma. Gejala awal yang tidak spesifik muncul, termasuk demam disertai menggigil, sakit kepala, nyeri otot (mialgia), mual, muntah, kehilangan nafsu makan, dan arthralgia (nyeri sendi). Setelah 48 jam fase infeksi dalam darah, gejala demam tiba-tiba yang khas dapat terjadi pada hari ketiga. Tahapannya meliputi tahap dingin yang berlangsung selama 15–60 menit disertai menggigil, tahap panas yang ditandai dengan demam $\geq 39^{\circ}\text{C}$ yang berlangsung selama 2–6 jam disertai kemerahan, kulit kering, sakit kepala, mual dan muntah, serta tahap berkeringat disertai demam. resolusi, keringat berlebih dan gejala hilang yang berlangsung 2-4 jam. Gejala klinis bervariasi dan tidak dapat digunakan untuk diagnosis malaria atau penentuan spesies Plasmodium. Hanya pengujian diagnostik yang dapat memastikan keberadaan penyakit tersebut dengan pemeriksaan laboratorium.

2. Gejala Malaria *P.vivax* Berat

Gejala malaria vivax berat antara lain: gangguan kesadaran, gangguan pernafasan (pernafasan asidosis), kejang berulang, syok, edema paru (radiologis), perdarahan abnormal dan penyakit kuning. Kriteria malaria vivax berat serupa dengan kriteria malaria *P. falciparum* berat pada orang dewasa dan anak-anak. Perbedaan utamanya adalah pada malaria *P. vivax*, tidak diperlukan ambang batas kepadatan parasitemia atau hiperparasitemia

untuk memastikan malaria berat (WHO 2014). Hal ini karena malaria *P. vivax* berat dapat terjadi pada kepadatan parasit yang lebih rendah dibandingkan malaria *P. falciparum* berat. Beberapa hasil penelitian menunjukkan prevalensi kematian karena malaria *P. vivax* berat pada pasien rawat inap sebesar 3,1% (Baird 2013). Selama infeksi malaria hanya disebabkan oleh *P. vivax* dan tidak ada penyakit penyerta lainnya, kematian akibat penyakit ini sangat jarang terjadi.

G. Diagnosa *P. vivax*

1. Mikroskop

Selama lebih dari satu abad, gold standar untuk mendiagnosa malaria *P. vivax* adalah pengamatan plasmodium malaria secara mikroskopis pada sediaan darah tebal atau tipis. Pemeriksaan sediaan darah (SD) dilakukan untuk menentukan ada tidaknya parasit malaria (positif atau negatif), spesies dan stadium plasmodium serta kepadatan parasit/jumlah parasit (Kemenkes 2017). Untuk mendapatkan hasil diagnosa mikroskop yang akurat diperlukan petugas laboratorium yang terlatih, didukung dengan perlengkapan laboratorium yang memadai dan kondisi mikroskop yang terawat dengan baik. Sensitivitas diagnostik tergantung pada kualitas slide dan pengalaman ahli mikroskop.

2. Rapid Diagnostic Test (RDT)

Tes diagnostik cepat (RDT) malaria membantu diagnosis malaria dengan mendeteksi bukti adanya parasit malaria (antigen) dalam darah manusia. Tes ini memerlukan setetes darah tepi, biasanya diambil dari tusukan jari atau tumit. Pembacaan visual biasanya tersedia dalam waktu 20 menit atau kurang. RDT bekerja dengan menangkap antibodi berlabel pewarna yang terikat pada antigen parasit tertentu. Antigen yang paling cocok untuk mendeteksi *P. vivax* pada spesies tertentu adalah parasit laktat dehidrogenase (pLDH) (Kakkilaya 2003). Meskipun sensitivitas RDT pendeteksi pLDH seringkali tidak sebaik yang dicapai oleh RDT berbasis

HRP2 untuk *P. falciparum*, sejumlah inisiatif sedang dilakukan untuk mengembangkan RDT *P. vivax* yang memiliki sensitivitas yang meningkat secara signifikan dengan tujuan mengurangi jumlah kasus klinis *P. vivax* yang terlewat.

3. Uji Serologi

Serologi hanya mendeteksi antibodi terhadap parasit dan oleh karena itu tidak cocok untuk diagnosis. Meskipun demikian, metode ini merupakan alat penelitian yang berharga dan mungkin berguna di daerah dengan prevalensi rendah untuk memetakan infeksi sub-mikroskopis. Hal ini dapat membantu dalam pengembangan intervensi yang lebih tepat sasaran dan berkontribusi terhadap eliminasi malaria. Serologi telah digunakan belakangan ini untuk mengidentifikasi penanda paparan *P. vivax*; hal ini telah digunakan untuk menentukan hubungan dengan risiko kekambuhan dan dapat menjadi dasar tes deteksi hipnozoit tidak berlangsung.

4. Uji *Polymerase chain reaction (PCR)* dan teknik *LAMP*

PCR adalah metode yang digunakan untuk membuat banyak salinan segmen DNA tertentu melalui proses yang disebut 'amplifikasi'. Amplifikasi DNA memungkinkan deteksi ada atau tidaknya gen, yang dapat mengarah pada identifikasi patogen malaria.

Meskipun PCR memerlukan peralatan laboratorium yang lengkap, LAMP yang juga merupakan teknik yang digunakan untuk memperkuat DNA, dapat digunakan dalam lingkungan yang lebih sederhana. LAMP hanya memerlukan akses sumber listrik serta peralatan sederhana namun kuat. Kit LAMP ditujukan untuk mendeteksi semua spesies *Plasmodium* yang menginfeksi manusia dan untuk spesifik *P. falciparum*. Namun, saat ini belum ada kit yang spesifik untuk *P. vivax* (Costa et al 2019).

Kasus malaria dengan kepadatan parasit rendah dalam sampel darahnya, ada kesulitan apabila dilakukan uji diagnosis dengan mikroskopis, sehingga diperlukan uji lainnya yang lebih sensitif salah satunya dengan PCR. Beberapa penelitian menunjukkan PCR lebih sensitif dan lebih spesifik dibandingkan pemeriksaan mikroskopis (Badaby et al, 2009), terutama pada infeksi campuran dan infeksi dengan kadar parasitemia rendah (Adel et al, 2014). Meskipun metode PCR sedikit lebih sensitif dibandingkan mikroskop, kegunaannya terbatas untuk diagnosis pasien sakit akut di layanan kesehatan. Hasil PCR seringkali tidak tersedia secara cepat sehingga dapat digunakan untuk memastikan spesies parasit malaria setelah ditegakkan diagnosa baik dengan pemeriksaan mikroskop maupun RDT. Oleh karena itu, identifikasi infeksi malaria dengan PCR merupakan komponen penting dalam penilaian penelitian epidemiologi atau klinis untuk kekambuhan submikroskopik, namun tidak boleh digunakan dalam diagnosis dan penatalaksanaan penyakit karena terlalu sensitif. Artinya, PCR akan mendeteksi individu tanpa gejala (demam karena penyakit lain/spesifitasnya berkurang). Genotipe molekuler tidak diperlukan untuk penatalaksanaan klinis, meskipun hal ini berguna dalam uji klinis dimana, bersama dengan informasi waktu kejadian, dapat membantu membedakan kekambuhan dan infeksi ulang (Taylor et al 2019). Interpretasi genotipe parasit tidak semudah pada infeksi *P. falciparum* karena kekambuhan dapat terjadi dengan genotipe yang serupa atau identik dengan infeksi awal, atau dapat terjadi dengan genotipe yang sangat berbeda akibat aktivasi hipnozoit yang heterolog (Imwong et al 2012). Namun demikian, menggabungkan perbandingan genotipe dengan informasi waktu kejadian memungkinkan membedakan antara kekambuhan dan infeksi ulang.

H. Kelompok Berisiko Malaria *P.vivax*

1. Populasi Berisiko

Populasi yang berisiko terkena malaria tidak hanya bergantung pada usia, tetapi juga pada lingkungan dan perilaku manusia. Orang-orang yang bekerja di pertambangan, hutan dan pertanian memiliki peningkatan risiko terkena gigitan nyamuk vektor malaria. Perilaku masyarakat seperti memelihara ternak di dalam rumah, berada di luar rumah pada sore hari juga akan berisiko, tergantung pada perilaku vektornya. Gangguan ekonomi dan konflik di masyarakat juga dapat menghambat upaya pengendalian malaria yang berujung pada timbulnya wabah malaria. Selain itu kelompok populasi yang berisiko tertinggi terkena infeksi *P. vivax* ditentukan oleh faktor imunologi yang berhubungan langsung dengan intensitas penularan setempat, genetika inang, dan perilaku yang mempengaruhi intensitas gigitan nyamuk vektor malaria. Oleh karena itu, interaksi antara manusia dan bionomik nyamuk sebagai vektor serta antara parasit dan sistem kekebalan tubuh manusia menyebabkan perubahan pola risiko yang kompleks tergantung pada kondisi spesifiknya. Anak-anak sangat rentan terhadap kematian yang disebabkan oleh anemia berat kumulatif akibat serangan malaria *P. vivax* yang berulang.

2. Daerah Transmisi Tinggi

Di daerah dengan penularan malaria *P. vivax* yang tinggi, anak-anak di bawah usia 5 tahun (walaupun semua usia dapat menderita penyakit ini) dan wanita hamil adalah kelompok yang paling berisiko terkena malaria *P. vivax* (Muller et al 2013). Kekebalan parsial terhadap *P. vivax* tampaknya lebih cepat didapat dibandingkan malaria *P. falciparum*, kemungkinan adanya paparan berulang terhadap plasmodium saat terjadi kekambuhan.

3. Daerah Transmisi Rendah

Di daerah dengan tingkat penularan yang rendah, semua kelompok umur berisiko terkena malaria *P. vivax*, hal ini dimungkinkan frekuensi infeksi tidak cukup untuk

menimbulkan kekebalan protektif (Muller et al 2013). Ketika penularan malaria menurun, kekebalan parsial akan diperoleh lebih lambat. Oleh karena itu, kelompok umur yang berisiko juga akan berubah sehingga tindakan pengobatan serta pengendalian seharusnya disesuaikan untuk rentang usia pasien yang lebih luas.

I. Pengobatan malaria *P. vivax*

1. Pengobatan Radikal

Yaitu pengobatan radikal memerlukan pemberian terapi kombinasi (pengobatan parasit dalam darah yang dikombinasikan dengan pengobatan parasit di dalam hati) untuk membersihkan semua parasit.

Saat ini, beberapa pasien malaria *P. vivax* hanya menerima klorokuin, sehingga mereka rentan kambuh kembali. Di beberapa wilayah, sebagian besar prevalensi malaria *P. vivax* disebabkan oleh kekambuhan setelah aktivasi hipnozoit yang tidak aktif, yang berkontribusi terhadap penularan selanjutnya. Perluasan akses terhadap pengobatan radikal *P. vivax* sangat penting untuk mengurangi beban malaria dan mencapai target eliminasi malaria.

Ada 3 macam kendala dalam keberhasilan pengobatan radikal *P. vivax* yaitu :

a. Ketaatan

Regimen standar yang direkomendasikan untuk primakuin, yang membersihkan hipnozoit di hati, berlangsung selama 14 hari (WHO Guidelines for the treatment of malaria, 3rd edition). Kepatuhan terhadap rejimen ini sulit dilakukan, terutama ketika pasien sudah merasa sehat setelah pemberian klorokuin atau ACT selama 3 hari.

b. Defisiensi G6PD

Penggunaan primakuin atau tafenuin menyebabkan hemolisis tergantung dosis pada individu dengan kelainan enzim defisiensi glukosa-6-fosfat

dehidrogenase (G6PD). Individu dengan defisiensi G6PD harus diidentifikasi dan dikeluarkan dari terapi 8-aminoquinoline. Diagnostik di tempat pelayanan kesehatan yang sesuai untuk mengidentifikasi pasien defisiensi G6PD yang berisiko mengalami hemolisis masih kurang, namun diagnostik baru sedang dikembangkan untuk mendukung penggunaan tafenoquine.

c. Kontraindikasi

Pengecualian sebagian besar masyarakat dari akses terhadap pengobatan radikal karena kontraindikasi terhadap pengobatan stadium hati melemahkan potensi untuk menghentikan penularan yang disebabkan oleh kekambuhan *P. vivax* dan mencapai eliminasi. Hal ini tetap menjadi tujuan utama pengembangan obat dan vaksin lebih lanjut.

2. Pengobatan stadium darah: Klorokuin, atau di daerah yang banyak terjadi resistensi klorokuin, terapi kombinasi berbasis artemisinin (ACT) untuk membersihkan stadium darah.
3. Pengobatan tahap hati: 8-aminoquinoline, baik primaquine atau tafenoquine untuk membersihkan hipnozoit di hati.
4. Pengobatan malaria *P.vivax* stadium darah : klorokuin, artemisinin & kina

Di sebagian besar negara endemik, klorokuin tetap menjadi pengobatan lini pertama untuk malaria *P. vivax*. Namun, resistensi klorokuin telah terdeteksi di banyak wilayah dan dalam beberapa kasus telah digantikan dengan terapi kombinasi berbasis artemisinin (ACTs). Perlu diperhatikan bahwa ACT juga merupakan terapi lini pertama untuk malaria *P. falciparum*. Di daerah dengan resisten terhadap klorokuin, malaria *P. vivax* pada orang dewasa dan anak-anak diobati dengan ACT, kecuali pada wanita hamil pada trimester pertama yang harus diobati dengan kina (Guidelines for the treatment of malaria, 3rd edition). Mendeteksi resistensi klorokuin diperumit oleh

ketidakmampuan untuk membedakan antara kekambuhan yang disebabkan oleh pengobatan yang tidak efektif, versus kekambuhan atau infeksi ulang. Dengan demikian, kekambuhan sebelum hari ke 28 dapat dianggap sebagai kegagalan pengobatan, dengan asumsi konsentrasi plasma klorokuin yang memadai telah tercapai.

5. Pengobatan malaria *P. vivax* stadium hati: primakuin & tafenukuin

Sampai saat ini, primakuin adalah satu-satunya pilihan untuk pengobatan *P.vivax* pada stadium hati. Primakuin adalah pengobatan yang direkomendasikan WHO untuk pencegahan kekambuhan dengan dosis dewasa 15 mg/hari selama 14 hari. Selain itu, WHO menyarankan pengobatan dengan dosis 30 mg/hari selama 14 hari ketika prevalensi kekambuhan tinggi. Pembatasan penggunaan primakuin dan tafenukuin antara lain tidak boleh diberikan pada ibu hamil, bayi berusia kurang dari 6 bulan, ibu menyusui bayi berusia kurang dari 6 bulan, atau ibu menyusui bayi yang mengalami defisiensi G6PD (atau tidak diketahui status G6PDnya). Tafenukuin, seperti primaquine, menyebabkan hemolisis tergantung dosis pada individu yang kekurangan glukosa-6-fosfat dehidrogenase. WHO merekomendasikan dosis primakuin mingguan untuk penderita dengan defisiensi G6PD (0,75 mg/kg per minggu selama 8 minggu) dengan syarat adanya pengawasan medis, dan pasien memiliki akses terhadap ketersediaan darah.

J. Pencegahan Malaria *P.vivax*

1. Kelambu Berinsektisida.

ITNs (*Insecticide-treated nets*) adalah salah satu upaya pengendalian vektor malaria dengan menggunakan kelambu berinsektisida serta jenis intervensi yang paling banyak digunakan. Pada tahun 2021, sekitar 200 juta ITN didistribusikan secara global ke negara-negara endemik malaria, dan sebanyak 176 juta didistribusikan di Afrika Sub Sahara. Lebih dari separuh jumlah total ITN didistribusikan

di lima negara yaitu Republik Demokratik Kongo (22,6 juta), Pantai Gading (21,7 juta), Kenya (17,9 juta), Ghana (17,8 juta) dan Nigeria (16,4 juta) (WHO 2023).

Hasil analisis pemodelan menunjukkan bahwa ITN merupakan pendorong utama terjadinya penurunan transmisi dan beban malaria pada periode 2005–2015 (Bhatta et al 2015), terutama di wilayah dengan transmisi sedang hingga tinggi. Meskipun resistensi piretroid tersebar luas, WHO menganggap bahwa LLIN terus memberikan perlindungan yang lebih baik dibandingkan kelambu yang tidak berinsektisida, dan mendorong penggunaannya untuk mencegah malaria (WHO 2022).

Efektivitas ITN bergantung pada banyak faktor yang mencakup distribusi, cakupan, kepatuhan, pemeliharaan, pola kebiasaan menggigit vektor, dan tingkat resistensi insektisida (Stewart et al 2003). ITN menjadi kurang efektif apabila perilaku *nyamuk Anopheles* eksofagik (menggigit di luar rumah). Dominansi vektor utama di kawasan Asia Tenggara menunjukkan pola gigitan eksofilik yang menurunkan efektivitas ITN dalam mencegah malaria. Selain itu, ITN tidak mempunyai dampak langsung terhadap kekambuhan, yang seringkali menjadi penyebab utama malaria vivax (dan ketika proporsi kekambuhan melebihi 50%, kekambuhan menjadi penyebab utama infeksi *P. vivax*). Meskipun terdapat keterbatasan, ITN memberikan sebagian manfaat dan merupakan metode tambahan untuk mencegah infeksi *P. vivax* dan menghentikan penularan (Thomsen et al 2017).

2. Menggunakan Insektisida (IRS/*Indoor Residual Spraying*)

Indoor Residual Spraying (IRS) adalah teknik penyemprotan (spraying) menggunakan insektisida pada permukaan dalam dinding rumah atau bangunan dengan harapan vektor malaria yang hinggap atau beristirahat pada dinding tersebut akan kontak dengan sisa/endapan (residu) insektisida. Beberapa golongan insektisida yang

direkomendasikan oleh WHO untuk IRS antara lain organoklorida, organofosfat, karbamat, dan piretroid.

3. Vaksin (WHO 2023)

Sejak Oktober 2021, WHO merekomendasikan penggunaan vaksin malaria RTS,S/AS01 secara luas pada anak-anak yang tinggal di wilayah dengan penularan malaria *P. falciparum* sedang hingga tinggi. Vaksin ini telah terbukti secara signifikan mengurangi penyakit malaria, dan penyakit malaria parah yang mematikan, pada anak-anak, sementara *P. Vivax* belum tersedia. RTS,S/AS01 (RTS,S) adalah vaksin yang bekerja melawan *Plasmodium falciparum*, parasit malaria paling mematikan secara global dan paling umum di Afrika. RTS,S merupakan vaksin malaria pertama yang direkomendasikan untuk digunakan dalam rangka mencegah malaria pada anak-anak di daerah dengan penularan malaria sedang hingga tinggi (WHO 2023) Penerapan vaksin malaria melalui percontohan di Ghana, Kenya dan Malawi telah menghasilkan penurunan substansial dalam kasus malaria berat yang mematikan dan penurunan angka kematian anak. Vaksin malaria pertama aman dan efektif, dan jika diterapkan secara luas, vaksin ini dapat menyelamatkan puluhan ribu nyawa setiap tahunnya.

Rekomendasi WHO untuk vaksin malaria didasarkan pada hasil Program Implementasi Vaksin Malaria (MVIP) yang sedang berjalan, yang dikoordinasikan oleh WHO. Uji coba ini telah menjangkau hampir 1,7 juta anak dengan setidaknya satu dosis vaksin sejak tahun 2019 dan lebih dari 4,5 juta dosis vaksin telah diberikan melalui program imunisasi rutin di negara-negara tersebut.

4. Kemoprofilaksis

Kemoprofilaksis dianjurkan untuk melindungi pendatang atau wisatawan dari daerah non endemis memasuki daerah endemis malaria, khususnya *P. falciparum*. Selama ini profilaksis malaria yang digunakan

masih berfokus pada *P.falsiparum*, sehingga bagi wisatawan yang sudah memakai kemoprofilaksis masih memungkinkan terinfeksi *P. vivax* yang gejalanya lebih lama. Meskipun malaria *vivax* pada sebagian besar kasus tidak menimbulkan dampak yang parah, akan tetapi bagi para wisatawan diharapkan terbebas dari malaria. Selain itu, jika seorang wisatawan tertular malaria meskipun telah menggunakan profilaksis, akan beranggapan program kemoprofilaksis tidak ada gunanya dan tidak akan menggunakannya untuk perjalanan berikutnya.

Doxycycline digunakan pada kemoprofilaksis malaria sebagai schizontisidal dalam darah, yaitu mencegah infeksi *Plasmodium* pada eritrosit. Kemoprofilaksis diberikan sebelum wisatawan melakukan perjalanan agar sudah terdapat dalam darah. Obat diminum setiap hari untuk mempertahankan kandungan obat dalam darah dan tetap dilanjutkan hingga 4 minggu setelah kembali dari perjalanan.

DAFTAR PUSTAKA

- Adel E, Saeed M, Ali PM. 2014. Nested Polymerase Chain Reaction (PCR) on Fixed Stained Slides in Comparison to Whole Blood as a Source of DNA in Southeast of Iran. *J Trop Dis.* 2:3
- Badaby NE, Sloan LM, Rosenblatt JE, Pritt BS. 2009. Short Report Detection of *Plasmodium knowlesi* by Real-Time Polymerase Chain Reaction. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 81(3): 516–518.
- Baird JK. 2013. Evidence and implications of mortality associated with acute *Plasmodium vivax* malaria. *Clin Microbiol Rev.*; 26:36–57. Chu, C.S & White N. 2016. Management of relapsing *Plasmodium vivax* malaria. Expert review of anti-infective therapy, 14 (10), 885-900.
- Bhatt W S, Weiss DJ, Cameron E, Bisanzio D, Mappin B, Dalrymple U et al. 2015. The effect of malaria control on *Plasmodium falciparum* in Africa between 2000 and 2015. *Nature.* 526:207–11. doi: <https://doi.org/10.1038/nature15535>
- Claudia Surjadaja, Asik Surya, J. Kevin Baird, 2016. Epidemiology of *Plasmodium vivax* in Indonesia. *Am J Trop Med Hyg.*; 95(6 Suppl): 121–132. doi: 10.4269/ajtmh.16-0093 ,
- Costa et al 2019. Performance of an immuno-rapid malaria Pf/Pv rapid diagnostic test for malaria diagnosis in the Western Brazilian Amazon. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* vol.52 Uberaba 2019 Epub Jan 17, 2019
- Cindy S. Chu ID, Nicholas J. 2021. White The prevention and treatment of *Plasmodium vivax* malaria. *PLOS Medicine* | <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003561>
- Gething PW, van Boeckel TP, Smith DL, Guerra Ca, Patil AP, Snow RW, et al. 2011. Modelling the global constraints of temperature on transmission of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax*. *Parasit Vectors*; 4: 92. 10.1186/1756-3305-4-92.

- Gething PW, Elyazar IR, Moyes CL, Smith DL, Battle KE, Guerra CA, et al. 2012. A long-neglected world malaria map: *Plasmodium vivax* endemicity in 2010 PLoS Negl Trop Dis.; 6(9): e1814
- Howes RE, Battle KE, Mendis KN, Smith DL, Cibulskis RE, Baird JK, et al. 2016. Global Epidemiology of *Plasmodium vivax*. Am J Trop Med Hyg. ; 95 (Suppl 6):15–34. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0141> PMID: 27402513
- Imwong M, Boel ME, Pagornrat W, Pimanpanarak M, McGready RM, Day NPJ, et al. 2012. The first *Plasmodium vivax* relapses of life are usually genetically homologous. J Infect Dis.; 205:680–3. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir806> PMID: 22194628
- Kakkilaya BS. 2003. Rapid Diagnosis of Malaria. Lab Medicine. 2003 Aug;8(34):602-608
- Kemenkes RI, 2018. Buku Saku Tata Laksana Kasus Malaria
- Kute VB, Trivedi HL, Vanikar A V, Shah PR, Gumber MR, Patel H V, et al. 2012. *Plasmodium vivax* malaria associated acute kidney injury, India, 2010–2011
- Luxemburger C, Thwai KL, White NJ, Webster HK, Kyle DE, Maelankirri L, et al. 1996. The epidemiology of malaria in a Karen population on the western border of Thailand. Trans R Soc Trop Med Hyg. 90:105–111
- Mueller I, Galinski MR, Tsuboi T, Arevalo-Herrera M, Collins WE, King CL, 2013. Natural acquisition of immunity to *Plasmodium vivax*: epidemiological observations and potential targets. Adv Parasitol 81: 77–131
- Milner DA. Malaria pathogenesis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018;8(1): a025569
- Poespoprodjo JR, Fobia W, Kenangalem E, Lampah DA, Hasanuddin A, Warikar N, et al. 2009. *Vivax* malaria: a major cause of morbidity in early infancy. Clin Infect Dis.48:1704–1712

- Quispe AM, Pozo E, Guerrero E, Durand S, Baldeviano GC, Edgel KA, et al. 2014. Plasmodium vivax hospitalizations in a monoendemic malaria region: Severe vivax malaria Am J Trop Med Hyg.91:11-17.
- Stewart T, Marchand RP. 2003. Factors that affect the success and failure of insecticide treated net programs for malaria control in SE Asia and the Western Pacific. World Health Organ. Geneva; Available from: [http:// www. who.int /malaria/ publications /atoz /itn _r62.pdf](http://www.who.int/malaria/publications/atoz/itn_r62.pdf)
- Taylor AR, Watson JA, Chu CS, Puaprasert K, Duanguppama J, Day NPJ, et al.2019. Resolving the cause of recurrent Plasmodium vivax malaria probabilistically. Nat Commun.10:5595. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13412-x> PMID: 31811128
- Thomsen EK, Koimbu G, Pulford J, Jamea-Maiasa S, Ura Y, Keven JB, et al. 2017. Mosquito behavior change after distribution of bednets results in decreased protection against malaria exposure.J Infect Dis.215:790-797.[https:// doi.org/10.1093/infdis/jiw615](https://doi.org/10.1093/infdis/jiw615) PMID: 28007921
- Van den Eede P, Soto-Calle VE, Delgado C, Gamboa D, Grande T, Rodriguez H, et al. 2011. Plasmodium vivax sub-patent infections after radical treatment are common in Peruvian patients: results of a 1-year prospective cohort study. PLoS ONE. 6:e16257.
- WHO. 2015. World malaria report 2015. World Health Organization, Geneva
- WHO Guidelines for the treatment of malaria, 3rd edition
- WHO 2014. Trop Med Int Health; 19(Suppl1):7-131.
- WHO 2020. World Malaria Report 2020
- WHO. 2023. World Malaria Report 2022. <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/q-a-on-rt-s-malaria-vaccine>.

WHO guidelines for malaria. Geneva: World Health Organization;
2022 (<https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/guidelines-for-malaria>)

BAB

6

MALARIA QUARTANA PLASMODIUM OVALE

Alhara Yuwanda, S.Si, M.Si

A. Pendahuluan

Malaria disebabkan oleh parasit Plasmodium yang menyebar ke manusia melalui gigitan nyamuk Anopheles yang terinfeksi. Malaria adalah infeksi yang paling umum dan seringkali mematikan yang menghantui populasi negara-negara tropis. Penyakit ini disebabkan oleh parasit dari genus Plasmodium. Beberapa komplikasi klinis terkait dengan penyakit ini, di antaranya adalah malaria serebral yang paling dramatis. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memperkirakan bahwa terdapat 300 hingga 500 juta korban setiap tahun dengan tingkat kematian hingga 2 juta. Salah satu fitur paling mencolok dari infeksi malaria adalah periodisitas demam yang mereka sebabkan. Demam ini terjadi dalam kelipatan 24 jam (Culleton et al., 2023). Hal ini sudah dicatat pada abad ke-18 ketika bentuk-bentuk yang berbeda dinamakan tertian dan quartan. Nama malaria diciptakan di Italia pada abad ke-18 dan mencerminkan kepercayaan saat itu yang menyatakan bahwa penyakit ini disebarkan oleh "udara buruk" (Balai Litbangkes Banjarnegara, 2019)

Ketika nyamuk Anopheles menghisap darah manusia, sporozoit yang disuntikkan bersama dengan air liur nyamuk berkembang dalam sel hati manusia sebelum kemudian bermigrasi ke darah dan tumbuh dalam sel darah merah, menghasilkan merozoit. Merozoit ini menyebabkan pecahnya

sel darah merah dan terus menginvasi sel darah merah lainnya dalam siklus yang berkelanjutan. Sekitar saat sel darah merah ini pecah, gejala atau serangan malaria akan terjadi. Biasanya, serangan malaria akan terjadi setiap dua hari dengan "parasit tersian" (*P. vivax*) dan setiap tiga hari dengan "parasit kuartan" (*P. malariae*). Serangan oleh malaria *falciparum* seringkali tidak beraturan (Fischer et al., 1999).

B. Malaria Quartana

Malaria quartana, yang disebabkan oleh adanya *Plasmodium malariae*, adalah varian malaria. Malaria Quartana dapat dianggap sebagai salah satu jenis malaria yang lebih parah dibandingkan dengan varian lainnya. Masa inkubasi yang terkait dengan malaria quartana lebih lama daripada jenis lainnya. Membedakan antara malaria quartana dan tertiana terkadang dapat menimbulkan tantangan. Namun, salah satu faktor pembeda adalah bahwa malaria tertiana bermanifestasi dalam waktu 48 jam, sedangkan malaria quartana dapat memakan waktu hingga 72 jam untuk berkembang. Kehadiran *Plasmodium malariae* juga berkontribusi pada sifat kosmopolitan penyakit ini. Namun, distribusi malaria quartana tidak seragam di semua wilayah. Ini sebagian besar ditemukan di daerah tropis seperti Afrika, India, Burma, Sri Lanka, Malaysia, Indonesia, Papua Nugini, serta bagian tertentu dari Eropa dan Amerika termasuk Brasil, Amerika Serikat, Guadeloupe, Jamaika, dan Panama. Penyakit malaria jenis kuartan ini merupakan salah satu jenis penyakit malaria yang masih jarang diderita atau dialami oleh seseorang. Penyakit ini hanya dialami atau diderita sekitar 7% saja, walaupun penyakit ini tidak banyak diderita, namun jika anda mengalami atau mengidap penyakit ini tidak bisa diremehkan karena jenis penyakit malaria quartana merupakan jenis penyakit malaria amat berbahaya. Penyebab utama dari adanya malaria quartana adalah dari *Plasmodium malariae*. *Plasmodium* ini akan menginfeksi pada seseorang. Namun selain faktor utama yaitu dari adanya *Plasmodium malariae*

terdapat juga factor lain, faktor-faktor ini akan dijelaskan sebagai berikut (Balai Litbangkes Banjarnegara, 2019):

1. Gigitan Nyamuk Anopheles

Penyakit malaria disebabkan oleh gigitan nyamuk Anopheles betina, yang berperan sebagai vektor penularan penyakit ini. Saat nyamuk menggigit seseorang, parasit malaria disebarkan ke dalam darah, menginfeksi tubuh penderita. Parasit ini kemudian menyebar ke seluruh tubuh dalam waktu singkat, menyebabkan penderita mengalami gejala. Parasit malaria mengalami perkembangan dalam tubuh manusia, terutama dalam sel hati (hepatosit), di mana sporozoit mononuklear dewasa menjadi merozoit mononuklear. Merozoit ini kemudian berkembang menjadi skizon yang berisi merozoit, yang dapat menginfeksi sel darah merah. Sel darah merah yang terinfeksi akhirnya pecah, melepaskan merozoit dan memperparah infeksi. Selain itu, merozoit juga dapat berkembang menjadi gametosit tanpa inti, yang dapat menginfeksi nyamuk Anopheles betina lain saat nyamuk tersebut menggigit, menyebabkan penyebaran penyakit ke populasi manusia yang lebih luas (Muhamadiyah, 2017).

2. Tranfusi Darah

Selain dari kontak langsung dengan gigitan dari nyamuk anopheles penyakit malaria jenis quartana juga bisa diderita oleh seseorang melalui kontak dengan yang lain. Cara penularan alternatif ini mirip dengan transfusi darah. Proses penularan terjadi ketika, selama transfusi darah, ditemukan bahwa darah yang akan ditransfusikan sebelumnya telah terpapar pada pasien malaria quartana. Karena itu, sangat penting untuk berhati-hati saat menjalani transfusi darah (Poutude, 2015).

C. Diagnosa dan Gejala Penyakit Malaria Jenis Quartana

Diagnosa dilakukan untuk memastikan penyakit yang diderita pasien atau individu yang bersangkutan saat ini. Plasmodium malariae, salah satu dari enam spesies dalam genus

Plasmodium. Demam kuartan disebut "kuartan" karena demam terjadi setiap 3 hingga 4 hari. Penyakit ini ditularkan melalui gigitan nyamuk betina Anopheles yang terinfeksi. Gejalanya meliputi demam dalam rentang sekitar 40-41 °C (104-106 °F), terjadi secara teratur dengan selang waktu 72 jam. Kasus malaria terjadi di seluruh dunia, tetapi demam kuartan biasanya terjadi di daerah subtropis. Demam kuartan dianggap sebagai bentuk malaria yang relatif ringan yang dapat disembuhkan dengan obat antimalaria, dan langkah-langkah pencegahan dapat diambil untuk menghindari infeksi.

Proses diagnosis dilakukan oleh dokter atau seorang ahli penyakit untuk menentukan langkah-langkah pengobatan yang tepat. Saat pertama kali berkonsultasi, dokter akan memeriksa kondisi fisik pasien, termasuk melihat tanda-tanda seperti gigitan nyamuk yang merah, dan juga akan menanyakan gejala yang dirasakan oleh pasien. Selain pemeriksaan fisik dan wawancara, dokter juga akan melakukan pemeriksaan darah. Hal ini penting untuk memastikan diagnosis malaria quartana. Sampel darah akan dianalisis menggunakan kertas film khusus, dan perubahan warna akan terjadi jika pasien positif mengidap penyakit ini. Gejala pada penyakit malaria jenis quartana dapat dirasakan ketika 18-40 hari setelah anda terkena infeksi dari nyamuk anopheles seperti:

1. Demam

Demam pada Malaria Quartana adalah salah satu dari empat jenis malaria yang dapat menginfeksi manusia, yang disebabkan oleh spesies *Selang waktu* demam selama 72 jam membedakan demam kuartan dari bentuk malaria lainnya di mana demam bervariasi dalam selang waktu 48 jam atau lonjakan sporadis dalam demam. Tanda-tanda awal demam kuartan mungkin termasuk bercak merah, bentolan, urtikaria, dan kulit yang terasa terbakar, tetapi hal ini dapat bervariasi. Toleransi terhadap gigitan nyamuk berbeda dari satu orang ke orang lain dan mungkin tidak terlihat pada beberapa orang. Nyamuk malaria dari genus *Anopheles* kemungkinan besar tidak akan menyebabkan bentolan

kecuali ada reaksi alergi yang parah. Periode pra-infeksi adalah periode dari saat parasit menginfeksi inang hingga menjadi terdeteksi dalam film darah tebal. Untuk demam kuartan, periode pra-gejala untuk parasit malaria adalah 16 hingga 59 hari. Terutama dalam kasus demam kuartan, merozoit dilepaskan saat skizon pada tahap hati pecah. Tahap ini dari siklus hidup parasit malaria dikenal sebagai tahap 'ring' dan merupakan tahap pertama yang dapat terdeteksi dalam darah manusia untuk tujuan diagnostik. Demam biasanya muncul sekitar 4 hari setelah digigit oleh nyamuk. Gejala demam ini seringkali disertai dengan rasa sakit yang sangat mengganggu. Namun, tidak semua orang yang terinfeksi malaria quartana mengalami demam, biasanya hanya orang yang mengalami infeksi yang sangat parah yang akan mengalami demam yang cukup parah.

2. Keringat Dingin

Individu yang mengidap malaria quartana akan mengalami suhu tubuh yang tinggi, tetapi gejalanya termasuk keringat yang sangat dingin. Selain dari mengeluarkan keringat dalam jumlah yang signifikan, pasien juga akan merasa kedinginan sehingga tubuh mereka menggigil.

3. Kehilangan Kesadaran

Gejala paling serius pada penderita malaria quartana adalah kehilangan kesadaran. Pada kasus infeksi yang parah, ketika gejala awal diabaikan, penyakit malaria dapat berkembang menjadi sangat serius, bahkan menyebabkan kehilangan kesadaran. Kehilangan kesadaran ini dapat berakibat pada koma atau bahkan kematian penderita.

4. Kejang

Kejang dikarenakan seseorang mengalami panas atau demam dengan suhu yang sangat tinggi seorang bisa sampai mengalami kejang.

5. Sesak Nafas

Seseorang penderita malaria quartana dapat mengalami sesak nafas bisa dimana penderitanya akan susah untuk mengontrol pernafasan sehingga sulit bernafas.

6. Pendarahan di Beberapa Bagian Tubuh

Akibat kejang dan sesak nafas berlebihan terkadang penderita malaria quartana dapat mengalami pendarahan di bagian hidung.

D. Etiologi

Malaria diperoleh setelah gigitan nyamuk. Nyamuk mengirimkan plasmodia dari ludahnya ke dalam inang saat menghisap darah. Plasmodia kemudian memasuki sel darah merah dan mengonsumsi hemoglobin. Beberapa parasit akan menjadi dormant, sementara yang lain tetap aktif, itulah sebabnya pola klinis yang serempak pada pasien dengan malaria. Nyamuk anopheles yang membawa plasmodia hanya menggigit antara senja hingga fajar. Baik *P. ovale* maupun *P. vivax* memiliki fase dormant yang berada di hati dan muncul kemudian. Oleh karena itu, saat mengobati spesies ini, perlu juga pengobatan untuk membunuh protozoa yang berdormansi. Parasit malaria mengurai hemoglobin dan protein lainnya, termasuk glukosa, yang dapat mengakibatkan asidosis laktat dan hipoglikemia. Plasmodia juga dapat melisis sel darah merah yang terinfeksi dan yang tidak terinfeksi, yang mengakibatkan anemia dan splenomegali. Pada Bab ini akan dijelaskan lebih dalam mengenai *Plasmodium Ovale* sebagai penyebab malaria quartana.

E. *Plasmodium 1*

Plasmodium ovale, masa inkubasi malaria dengan penyebab *Plasmodium ovale* adalah 12 sampai 17 hari, dengan gejala demam setiap 48 jam, relative ringan dan sembuh sendiri. *Plasmodium ovale* merupakan penyebab infeksi malaria non-falciparum. Malaria non-falciparum disebabkan oleh infeksi yang disebabkan oleh spesies *Plasmodium* selain *P. falciparum*.

Penyebab lain infeksi malaria non-falciparum antara lain *P. vivax*, *P. malariae*, dan *P. knowlesi*. Malaria merupakan penyakit protozoa yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* yang terinfeksi. Ini adalah penyebab terpenting penyakit parasit pada manusia. Penyakit ini ditularkan melalui nyamuk di 107 negara, menyerang lebih dari 3 miliar orang dan menyebabkan 1 hingga 3 juta kematian setiap tahunnya. Malaria *P. ovale* endemik di Afrika bagian barat tropis. Jarang menyebabkan penyakit parah atau kematian (CDC (Centers of Disease Control), 2014).

Endemisitas dan sebaran vektor didasarkan pada lingkungan, iklim, dan musim di antara kelima spesies *Plasmodium* yang distribusinya berbeda-beda. Malaria *ovale* jarang dilaporkan kecuali di Afrika Sub-Sahara dan beberapa pulau di Pasifik barat. Pada tahun 2015, 106 negara dilaporkan sebagai sumber penularan malaria. Antara tahun 2010 dan 2015, kejadian malaria pada populasi berisiko (tingkat kasus baru) adalah 21% (Lalremruata et al., 2015).

Malaria terdapat di sebagian besar wilayah tropis di dunia. Malaria *P. ovale* endemik di Afrika Barat tropis. Penyakit ini relatif tidak biasa di luar Afrika dan hanya terdapat kurang dari 1% dari seluruh isolat yang ditemukan. Penyakit ini juga ditemukan di Filipina, Indonesia, dan Papua Nugini, namun relatif jarang terjadi di wilayah tersebut. Sebuah survei di Indonesia, yang mencakup lebih dari 15.000 apusan darah, mencatat 34 orang menderita infeksi *P. ovale*, frekuensi *P. ovale* dibandingkan dengan *P. falciparum*, dan *P. vivax* rasionya kurang dari 1:1000. Laporan malaria *P. ovale* yang parah jarang terjadi, kemungkinan karena relatif jarangya infeksi *P. ovale* (Zein et al., 2023).

F. Patofisiologi *Plasmodium Ovale*

Siklus hidup *P. ovale* meliputi hipnozoit, yang merupakan tahap tidak aktif di hati. Tahapan ini dapat diaktifkan kembali dalam beberapa minggu, bulan, atau tahun setelah infeksi awal, sehingga menyebabkan penyakit kambuh. Bentuk parasit

malaria yang bergerak secara mikroskopis dibawa dengan cepat melalui aliran darah ke hati. Saat berada di hati, mereka menyerang sel parenkim hati dan memulai periode reproduksi aseksual. Proses ini dikenal sebagai tahap intrahepatik atau pra-eritrositik. *P. ovale* biasanya menghabiskan sembilan hari dalam tahap pra-eritrositik yang mengarah pada pembentukan sporozoit. *P. ovale* menghabiskan sekitar 50 jam dalam siklus eritrosit. Pada akhir 50 jam, parasit telah mengkonsumsi hampir seluruh hemoglobin dan tumbuh menempati sebagian besar sel darah merah. Pada tahap ini disebut skizon. Satu sporozoit *P. ovale* dapat menghasilkan sekitar 15.000 merozoit anak per hepatosit yang terinfeksi (Zein et al., 2023).

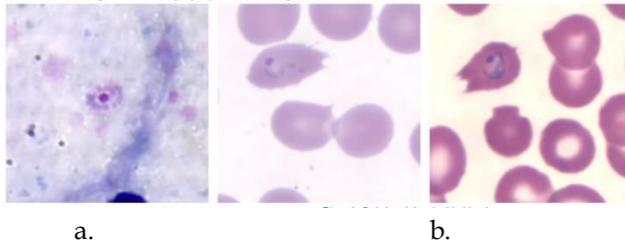
Beberapa skizon *P. ovale* pecah dan melepaskan merozoit ke dalam sirkulasi. Merozoit kemudian menyerang sel darah merah. Saat berada di dalam sel darah merah, merozoit matang dari bentuk cincin menjadi trofozoit dan kemudian menjadi skizon berinti banyak. Keadaan pematangan ini disebut tahap eritrositik. Skizon yang tetap tidak aktif disebut hipnozoit. Hipnozoit adalah tahap tidak aktif di hati yang dapat dilihat pada infeksi *P. ovale* dan *P. vivax*. Tahap hati dorman ini tidak menimbulkan manifestasi klinis apa pun. Reaktivasi dan pelepasan hipnozoit ke dalam sirkulasi dapat menyebabkan timbulnya penyakit yang terlambat atau kambuh yang dapat terjadi hingga beberapa bulan setelah awal infeksi malaria. Segera setelah pelepasan *P. ovale* dari hati, beberapa merozoit berkembang menjadi gametosit jantan atau betina yang berbeda secara morfologi dan dapat menularkan infeksi malaria. Nyamuk *Anopheles* menelan sel-sel ini saat menghisap darah. Gametosit jantan dan betina matang dan membentuk zigot di usus tengah nyamuk. Zigot menjadi matang melalui pembelahan aseksual dan akhirnya melepaskan sporozoit. Sporozoit kemudian berpindah ke kelenjar ludah nyamuk. Nyamuk menyelesaikan siklus penularannya dengan menginokulasi manusia lain pada pemberian makan berikutnya.

G. Histopatologi Plasmodium Ovale Pada Sel Darah

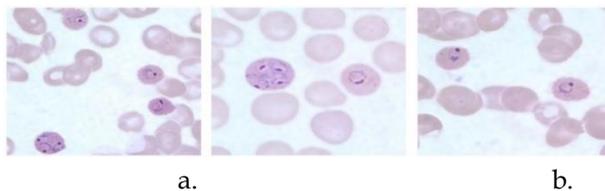
Spesies plasmodium dapat dibedakan berdasarkan morfologinya pada apusan darah. *P. ovale* biasanya menginfeksi sel darah merah muda, yang disebut retikulosit. Pewarnaan Giemsa menunjukkan titik-titik Schuffner di bawah mikroskop cahaya. Eritrosit yang terinfeksi biasanya lebih besar dari biasanya. Mereka juga bisa berbentuk bulat, oval, atau fimbria. Trofozoit mungkin berbentuk kompak atau tidak beraturan dengan sitoplasma kokoh dan titik kromatin besar. Gametofit *P. ovale* biasanya berbentuk bulat hingga lonjong, sedangkan skizon *P. ovale* memiliki 4 hingga 16 merozoit dengan pigmen coklat tua. Pada infeksi *P. ovale*, sel darah merah (red blood cells/rbcs) bisa berukuran normal atau sedikit membesar (hingga $1\frac{1}{4}\times$), mungkin bulat hingga lonjong, dan kadang-kadang fimbria. Dalam kondisi optimal, titik Schüffner dapat dilihat pada slide bernoda Giemsa (CDC (Centers of Disease Control), 2014).

1. Bentuk Cincin

Cincin *P. ovale* mempunyai sitoplasma kuat dan kokoh dan titik kromatin besar



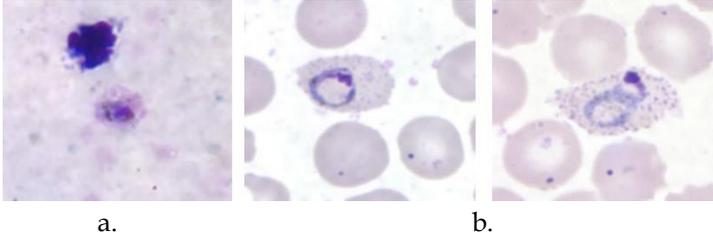
Gambar 6.1. Cincin pada noda darah kental. b. Cincin pada eritrosit ber fimbria dalam sediaan darah tipis.



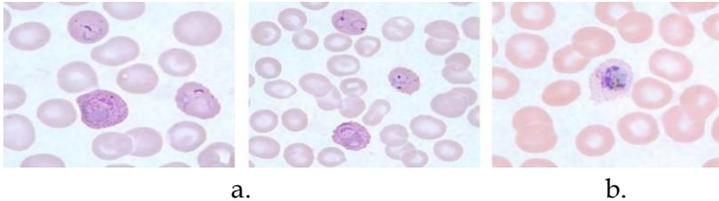
Gambar 6.2. a. Cincin dalam noda darah tipis yang banyak terinfeksi. b. Cincin dalam noda darah tipis.

2. Trofozoit

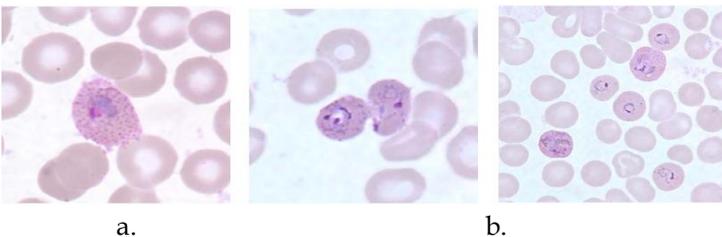
Trofozoit *P. ovale* mempunyai sitoplasma kokoh, titik kromatin besar, dan dapat kompak hingga agak tidak beraturan.



Gambar 6.3. a. Trofozoit pada apusan darah b. Trofozoit padat pada sel darah merah fimbria pada apusan



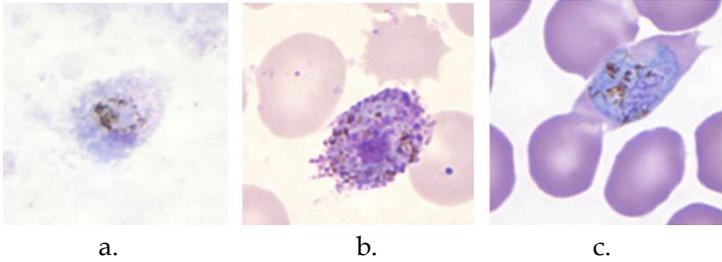
Gambar 6.4. a. Bentuk cincin dan trofozoit berkembang pada apusan darah tipis. b. Trofozoit kompak dalam sel darah merah fimbriasi pada apusan darah tipis. Titik Schüffner juga terlihat.



Gambar 6.5. a. Trofozoit padat menunjukkan titik Schüffner. Gambar di sebelah kiri juga menunjukkan fimbria yang menonjol. b. Bentuk cincin, trofozoit berkembang dan memadat dalam apusan darah tipis.

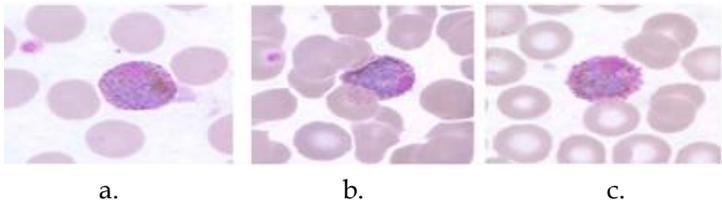
3. Gametosit

Gametosit *P. ovale* berbentuk bulat hingga oval dan hampir memenuhi sel darah merah. Pigmennya berwarna coklat dan lebih kasar dibandingkan dengan *P. vivax*.

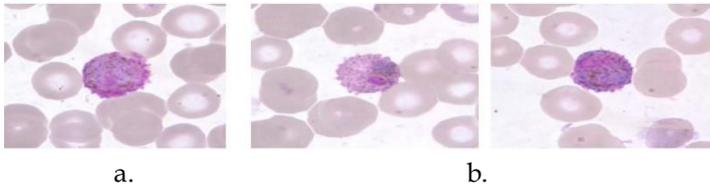


Gambar 6.6. a. Gametosit pada apusan darah kental. b. Gametosit pada apusan darah kental. c. Gametosit pada apusan darah tipis.

Sel darah merah yang terinfeksi menunjukkan beberapa fimbria.



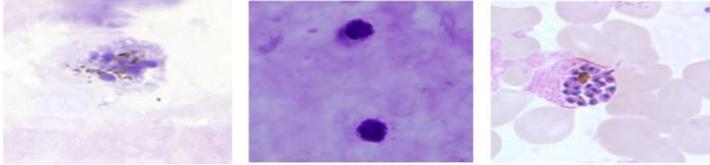
Gambar 6.7. a. Makrogametosit pada apusan darah tipis. b. Proses sel darah merah hampir yang terinfeksi. c. Pigmen kasar, inti merah terpisah, dan titik-titik Schüffner dapat terlihat.



Gambar 6.8. a. Mikrogametosit pada apusan darah tipis. b. Perhatikan pigmen yang menyebar. Gametosit pada apusan darah tipis.

4. Skizon

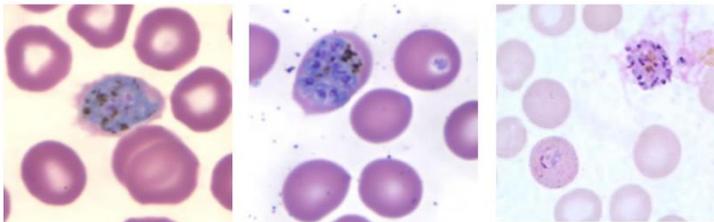
Skizon *P. ovale* memiliki 6 hingga 14 merozoit dengan inti besar, berkumpul di sekitar massa berwarna coklat tua pigmen.



a.

b.

Gambar 6.9. a. Skizon pada olesan darah kental. b. Skizon pada apusan darah tipis.



Gambar 6.10. a. Skizon pada apusan darah tipis. Perhatikan sel darah merah yang terinfeksi berbentuk oval. b. Skizon pada apusan darah tipis dengan trofozoit yang berkembang.

H. Pengobatan Malaria Quartana

Pengobatan penyakit malaria jenis ini perlu segera dilakukan untuk mencegah penyakit tersebut berkembang menjadi lebih serius atau berakibat fatal. Beberapa pengobatan bisa dilakukan dengan dua cara yaitu:

1. Cara Medis

Jika anda akan menggunakan cara medis berarti anda harus melakukan pengobatan oleh dokter, dengan membunuh semua parasit yang ada kemudian akan memberikan obat yang bisa menyembuhkan infeksi anda. Klorokuin adalah obat antimalaria yang diberikan dalam bentuk tablet untuk dikonsumsi secara oral. Klorokuin adalah obat yang larut dalam air dan digunakan untuk

mengobati demam kuartan. Obat ini diminum dalam bentuk tablet yang terkompres dan diserap melalui saluran pencernaan. Obat anti malaria lainnya, hidroksi klorokuin, digunakan untuk mengobati demam kuartan. Hidroksiklorokuin juga sering diberikan kepada pasien dengan lupus yang kambuh. Baik hidroksiklorokuin maupun klorokuin memiliki efek samping berupa retinotoksisitas ketika diberikan kepada pasien yang terinfeksi. Efek samping dari obat klorokuin termasuk gelisah, kecemasan, kebingungan, ketidaknyamanan pencernaan, penglihatan kabur, dan/atau retinopati yang bersifat ireversibel. Sulfadoxine-pirimetamin (SP) diberikan kepada wanita hamil. Dua hingga tiga dosis SP telah terbukti mengurangi tingkat malaria plasenta dan mengurangi risiko anemia sedang hingga parah.

2. Cara Tradisional

Cara tradisional ini dapat dimanfaatkan untuk pencegahan, suplemen, atau pemulihan seperti meminum jamu, obat herbal terstandar, dll. Tetapi cara ini masih membutuhkan penelitian lebih lanjut sampai tingkat klinis.

I. Pencegahan Penyakit Malaria Quartana

Berbagai pencegahan yang dapat anda lakukan adalah dengan: Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Malaria. Berikut beberapa cara untuk meminimalkan paparan Anda terhadap nyamuk Anopheles:

1. Penyemprotan Residual Dalam Ruangan adalah salah satu metode pencegahan malaria yang paling umum digunakan dalam Kampanye Pemberantasan Malaria Global. Penyemprotan adalah metode yang digunakan untuk mengendalikan wabah malaria.
2. Kelambu yang telah diolah dengan insektisida efektif dalam mencegah kontak dengan nyamuk selama tiga tahun.
3. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) melindungi anak-anak kecil dan wanita hamil terutama untuk mengurangi risiko penyebaran demam kuartan dalam populasi. Memberikan

sulfadoxine-pyrimethamine (SP) kepada wanita hamil juga merupakan tindakan pencegahan untuk mengurangi risiko anemia maternal, kelahiran rendah, dan kematian perinatal. SP mengurangi dampak demam kuartan pada bayi baru lahir dan mengurangi mortalitas. Metode pencegahan ini dikenal sebagai "kemoprevensi."

4. Perbaikan rumah juga merupakan langkah pencegahan. Rumah tradisional yang terbuat dari bahan alami cenderung memiliki celah, sehingga memudahkan nyamuk *Anopheles* masuk. Perbaikan rumah seperti penyegelatan jendela dan pintu mengurangi risiko kontak dengan nyamuk yang terinfeksi.
5. Manajemen Sumber Larva adalah pengendalian dan pemantauan lingkungan air untuk mencegah wabah *Anopheles* yang merata. Nyamuk memerlukan lingkungan air untuk pertumbuhan dan perkembangan penuh. Setelah telur nyamuk menetas, larva harus hidup di dalam air dan berkembang menjadi pupa. Tahap pupa kemudian berkembang menjadi nyamuk dewasa dan muncul dari habitat airnya. Menghilangkan wadah air dari sekitar area tersebut menghentikan siklus hidup nyamuk dan berfungsi sebagai cara untuk mengurangi jumlah nyamuk di sekitar area tersebut.
6. Pakaian bertindak sebagai penghalang fisik terhadap paparan kulit yang dimakan oleh nyamuk, dan perlakuan tempat tidur dan pakaian dengan insektisida/repelen juga lebih lanjut mengurangi kemungkinan penularan *Lent* kepada manusia melalui gigitan nyamuk yang terinfeksi.
7. Hindari daerah dengan populasi nyamuk tinggi. Terutama hindari galur tetanus dan malaria. Hindari bepergian ke daerah dengan iklim subtropis untuk mencegah infeksi dan perkembangan demam kuartan.
8. Mengenalkan diet gula dapat mengurangi jumlah nyamuk *Anopheles*, yang akhirnya mengurangi kemungkinan tertular *Lent*. Nyamuk jantan dan betina memakan umpan gula beracun yang menarik (ATSB) dan mengkonsumsi racun

oral berisiko rendah (misalnya, asam borat). Hal ini menyebabkan kematian nyamuk dan pengurangan populasi mereka.

DAFTAR PUSTAKA

- Balai Litbangkes Banjarnegara. (2019). Mengenal Malaria. *Kementeriaan Kesehatan RI*, 13-15.
- CDC (Centers of Disease Control). (2014). Laboratory Diagnosis of malaria "Plasmodium ovale." *DPDx Laboratory Identification of Parasites of Public Health Concern*, 1-4.
- Culleton, R., Pain, A., & Snounou, G. (2023). Plasmodium malariae: the persisting mysteries of a persistent parasite. *Trends in Parasitology*, 39(2), 113-125.
- Fischer, L., Sterneck, M., Claus, M., Costard-Jäckle, A., Fleischer, B., Herbst, H., Rogiers, X., & Broelsch, C. E. (1999). Transmission of malaria tertiana by multi-organ donation. *Clinical Transplantation*, 13(6), 491-495.
- Lalremruata, A., Magris, M., Vivas-Martínez, S., Koehler, M., Esen, M., Kempaiah, P., Jeyaraj, S., Perkins, D. J., Mordmüller, B., & Metzger, W. G. (2015). Natural infection of Plasmodium brasilianum in humans: Man and monkey share quartan malaria parasites in the Venezuelan Amazon. *EBioMedicine*, 2(9), 1186-1192.
- Muhamadiyah. (2017). *Plasmodium sp Malaria*. 1-19.
- Poutude, S. (2015). Tinjauan Pustaka Malaria. *Dk*, 53(9), 1689-1699.
- Zein, U., Habib, H., & Lim, H. (2023). Plasmodium Ovale Malaria: Endemic Areas in Indonesia. *Acta Medica Indonesiana*, 55(1), 101-106.

BAB

7

MALARIA MALARIAE

Plasmodium Malariae

Thaslifa, S.Si., M.Sc

A. Epidemiologi

Malaria merupakan salah satu penyakit menular vektor oleh karena gigitan nyamuk betina anophelini genus Anopheles. Penyakit malaria masih menjadi fokus pemerintah Indonesia. Pemerintah menargetkan eliminasi malaria dapat tercapai paling lambat pada tahun 2030. Pemerintah telah melakukan beberapa upaya dalam eliminasi malaria yang telah dibuktikan dengan adanya penambahan sebanyak 29 kabupaten/kota sebanyak yang telah dinyatakan bebas malaria. Angka kesakitan malaria digambarkan dengan indikator *Annual Parasite Incidence* (API) per 1.000 penduduk. Kasus tertinggi terdapat di Provinsi Papua, NTT, dan Provinsi Papua Barat (Kementerian Kesehatan RI, 2023).



Gambar 7.1. Peta Endemisitas Indonesia Tahun 2022 per tanggal 20 Januari 2023. Sumber: (Kementerian Kesehatan RI, 2023)

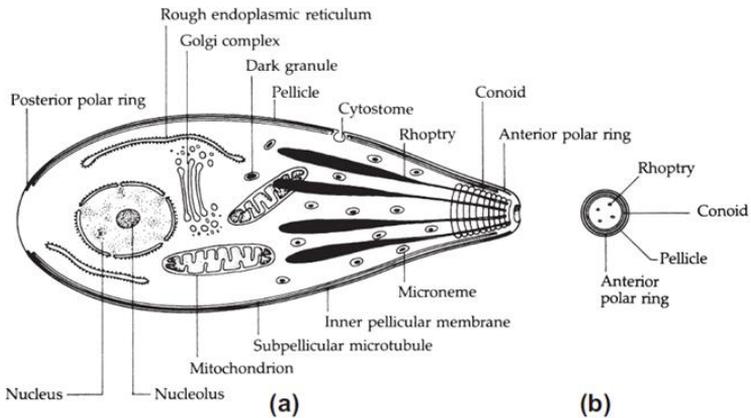
Ada beberapa jenis malaria yang ditemukan dan menginfeksi manusia yaitu *Plasmodium vivax* (*P. vivax*), *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*), *Plasmodium malariae* (*P. malariae*), *Plasmodium ovale* (*P. ovale*), dan *Plasmodium knowlesi* (*P. knowlesi*). *P. malariae* adalah parasit pertama yang dikenali sebagai penyebab malaria pada tahun 1880 oleh seorang dokter tentara Perancis yang bernama Charles Louis Alphonse Laveran. *P. malariae* menunjukkan afinitasnya terhadap sel-sel eritrosit yang tua, sekitar 0,2% dari total populasi eritrosit (Ali and Nozaki, 2013; Bogitsh and Carter, 2013; Vahab Ali *et al.*, 2013; Julia Fitriany and Ahmad Sabiq, 2018). Infeksi *P. malariae* dapat ditemukan di seluruh dunia yang beriklim tropis utamanya di Afrika, Sri Lanka, Burma, dan sebagian India. *P. Malariae* menyebabkan malaria kuartana yaitu demam yang terjadi setiap hari ke-4 dengan interval 72 jam antar demam selama infeksi karena siklus hidup parasit yang lebih panjang dan jumlah merozoit yang dihasilkan pada setiap pecahnya skizon lebih rendah. Selain itu, siklus hidup yang panjang dan tingkat infeksi yang rendah menyebabkan respons imun yang lebih kuat. Oleh karena itu, *P. Malariae* merupakan bentuk infeksi malaria yang paling jinak dengan beberapa gambaran klinis yang berbeda sehingga terabaikan karena sering kali tidak terdeteksi karena tingkat parasitemia yang ditimbulkannya sangat rendah. Pada umumnya, infeksi penyakit ini tidak mengancam jiwa dan sebagian besar penderita dapat sembuh tanpa mengalami kekambuhan (Adhinata, Suryani and Dirgahayu, 2016; Milner, 2018).

Plasmodium malariae adalah spesies plasmodium yang memiliki kesamaan karakteristik secara morfologis dengan kedua spesies plasmodium yang menginfeksi kera dan monyet di Afrika yaitu *Plasmodium rhodaini* dan *Plasmodium brasilianum*. *P. malariae* dan *P. Brasilianum* merupakan spesies antropozoonosis tunggal Amerika Selatan, bahkan kekambuhan infeksi *P. malariae* dapat terjadi setelah masa latensi lebih dari 50 tahun. Salah satu akibat infeksi *P. malariae* adalah pengendapan

kompleks imun di ginjal yang dapat menyebabkan nefritis (Milner, 2018; Grande *et al.*, 2019).

B. Etiologi

Organisme penyebab malaria berasal dari filum sporozoa (apicomplexa) yaitu kelompok protozoa yang memiliki struktur kompleks apikal. Struktur molekuler *P. malariae* masih sedang dalam proses analisa (Walochnik and Duchêne, 2016), namun morfologi kompleks apikal dapat terlihat secara mikroskopis menggunakan mikroskop elektron seperti yang terlihat pada gambar 7.2. (Bogitsh and Carter, 2013; Sastry and K, 2014).



Gambar 7.2. Struktur Apicomplexa (Sumber; (Bogitsh and Carter, 2013))

Plasmodium malariae memiliki taksonomi sebagai berikut:

- Kingdom : Protista
- Filum : Apicomplexa
- Kelas : Aconoidasida
- Ordo : Haemosporida
- Famili : Plasmodiidae
- Genus : Plasmodium
- Spesies : Plasmodium malariae

Umumnya organel-organel yang terdapat pada kompleks apikal terdiri dari mikronema, rhoptri, cincin polar pada bagian anterior dan posterior, konoid, *granula dense*/butiran padat, mitokondria, nucleus, nucleolus, sistostomi, retikulum endoplasma kasar, dan badan golgi/aparatus golgi. Organel kompleks ini ditemukan pada sporozoit dan merozoit pada tahapan siklus hidup *P. malariae*. Organel-organel ini berfungsi sebagai elemen pendukung dan memfasilitasi motilitas sel parasit yang terbatas. Rhoptries dan mikronema berfungsi menghasilkan protein yang mengubah sel inang membran plasma, serta memfasilitasi invasi parasit ke dalam sel inang (Bogitsh and Carter, 2013).

C. Siklus Hidup

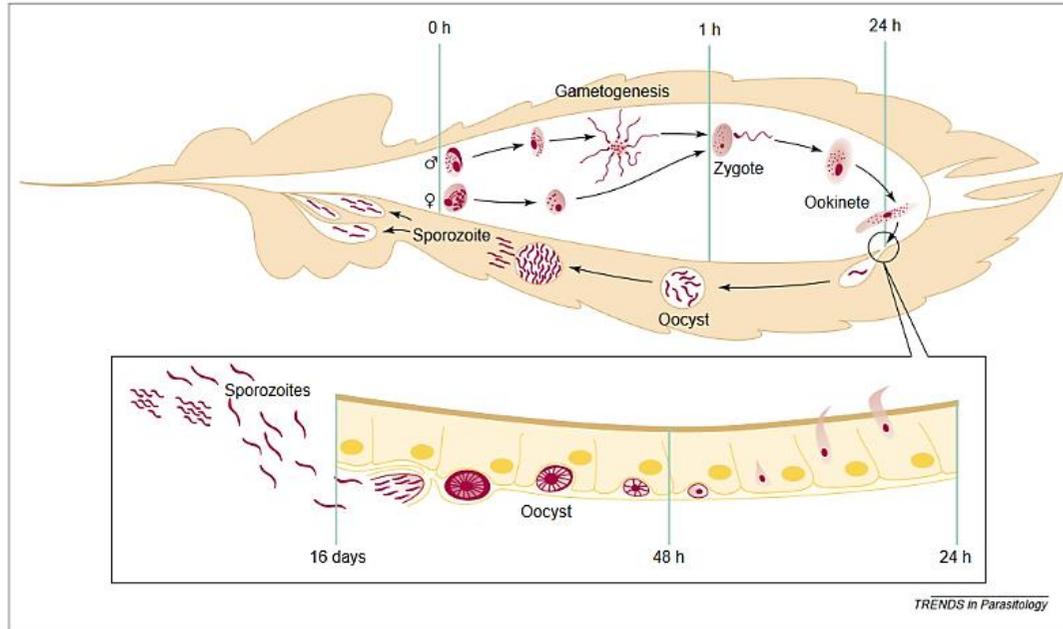
Golgi telah mendeskripsikan siklus hidup parasit secara aseksual di dalam eritrosit, Ronald Ross (1897) telah mendeskripsikan siklus hidup parasit secara seksual di dalam tubuh nyamuk *Anopheles* betina. Alphonse Laveran (1902) dan Ronald Ross (1907) telah memenangkan hadiah Nobel atas kontribusi mereka dalam malaria (Sastry and K, 2014).

1. Dalam Tubuh Nyamuk

Nyamuk *Anopheles* betina merupakan hospes defenitif bagi parasit *P. malariae*. Didalam tubuh nyamuk berlangsung proses sporogoni yaitu stadium seksual. Ketika *Anopheles* betina menghisap darah pasien malaria, gametosit masuk bersama darah, mencapai lambung dan mengarah pada pembentukan gamet. Hanya gametosit yang bertahan hidup di dalam lambung, sedangkan bentuk parasit lainnya, serta eritrosit dicerna. Dua jenis gamet yang terbentuk yaitu mikrogametosit (jantan) dan makro gametosit (betina). Mikrogametosit menjadi aktif dan nukleusnya membelah untuk menghasilkan 6-8 inti anak haploid. Sitoplasma memberikan jumlah proyeksi mirip flagela yang sama. Inti anak perempuan masuk dalam setiap proyeksi. Proyeksi ini terpisah dari sitoplasma. Proses pembentukan mikrogamet ini disebut eksflagelasi dan berlangsung pada suhu 28° C dalam waktu yang berbeda-beda. Dari setiap mikrogametosit,

terbentuk 6-8 mikrogamet aktif mirip flagela. Megagametosit mengalami beberapa reorganisasi dan membentuk megagamet. Pembuahan gamet betina oleh gamet jantan terjadi dengan cepat setelah gametogenesis. Peristiwa pembuahan menghasilkan zigot yang tetap tidak aktif selama beberapa waktu dan kemudian memanjang menjadi ookinet atau vermikula yang mirip cacing. Zigot dan ookinet adalah satu-satunya tahap diploid. Ookinete menembus dinding lambung dan terletak di bawah lapisan epitel luarnya. Ia tertutup dalam kista yang sebagian dibentuk oleh zigot dan sebagian lagi oleh perut nyamuk. Zigot yang berkista disebut ookista. Ookista menyerap makanan dan tumbuh hingga ukurannya sekitar lima kali lipat. Mereka menonjol dari permukaan perut dalam bentuk struktur bulat transparan. Selama jangka waktu 1-3 minggu, ookista tumbuh hingga berukuran puluhan hingga ratusan mikrometer. Selama masa ini, banyak pembelahan nuklir terjadi. Sebagai konsekuensi dari pematangan ookista, ookista membelah membentuk beberapa sporozoit haploid. Setiap ookista mungkin mengandung ribuan sporozoit dan kelompok sporozoit tersusun di sekitar vakuola. Ookista akan pecah dan sporozoit dilepaskan ke dalam hemolimfa nyamuk. Mereka menyebar ke seluruh hemolimfa dan akhirnya mencapai kelenjar ludah dan memasuki saluran hipofaring. Sporozoit inilah yang bersifat infeksius dan siap ditularkan ke manusia. Diperkirakan satu nyamuk yang terinfeksi dapat mengandung 200.000 sporozoit (Putra, 2011; Ridley, 2012; Sastry and K, 2014; Prato, 2015)

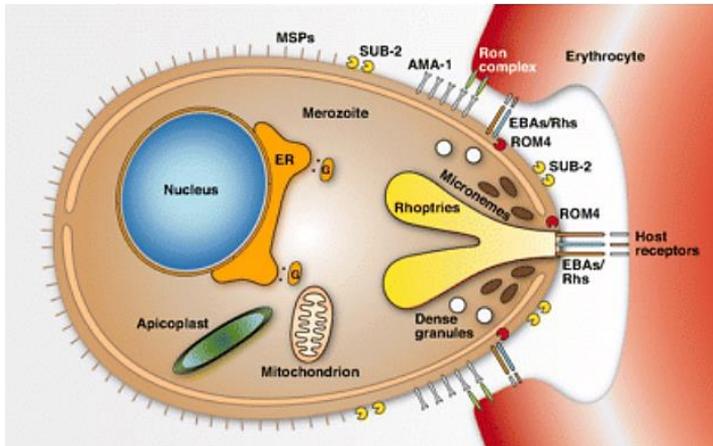
Waktu yang diperlukan parasit *P. malariae* untuk menyelesaikan siklus hidupnya di dalam tubuh nyamuk sekitar 25-28 hari pada suhu 25° C. Proses ini disebut masa inkubasi ekstrinsik (Sastry and K, 2014).



Gambar 7.3. Siklus hidup *P.malariae* di dalam tubuh nyamuk (Sumber; Ghosh et al., 2003)

2. Dalam Tubuh Manusia

Pada saat nyamuk anopheles infeksius menghisap darah manusia, sporozoite yang berada di kelenjar liur nyamuk akan masuk ke dalam peredaran darah selama kurang lebih $\frac{1}{2}$ jam. Setelah itu sporozoit akan masuk ke dalam sel hati dan menjadi tropozoit hati, kemudian berkembang menjadi skizon hati yang terdiri dari 10.000-30.000 merozoit hati (tergantung spesiesnya). Siklus ini disebut siklus eksoeritrositer yang berlangsung selama lebih kurang 2 minggu. Merozoit yang berasal dari skizon hati yang pecah akan masuk ke peredaran darah dan menginfeksi sel darah merah melalui rhoptries dan mikronema (gambar 7.4)

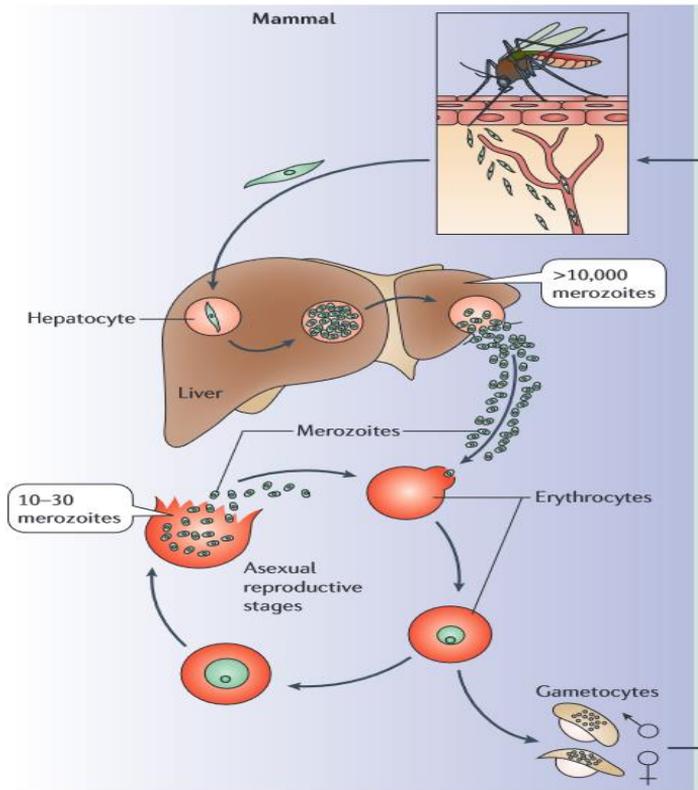


Gambar 7.4. Invasi merozoite ke dalam eritrosit (Sumber; Perrin, 2014)

Di dalam sel darah merah, parasit tersebut berkembang dari stadium sporozoit sampai skizon (8-30 merozoit, tergantung spesiesnya). Proses perkembangan aseksual ini disebut skizogoni. Selanjutnya, skizon di dalam eritrosit yang terinfeksi akan pecah dan merozoit yang keluar akan menginfeksi sel darah merah lainnya. Siklus ini disebut siklus eritrositer. Setelah sampai 2-3 siklus skizogoni darah, sebagian merozoite telah menginfeksi sel darah merah (Putra, 2011). Protein circum sporozoit yang terdapat

pada permukaan sporozoit berikatan secara non kovalen dengan reseptor pada permukaan basolateral hepatosit yang memfasilitasi masuknya sporozoit. Setelah masuk ke dalam hepatosit, sporozoit berbentuk gelendong menjadi bulat dan kehilangan kompleks apikalnya dan berubah menjadi trofozoit. Trofozoit merupakan tahap *feeding* dari proses yang telah mengalami beberapa pembelahan inti (skizogoni) dan berubah menjadi skizon preeritrositik. Skizon pra-eritrositik mengandung beberapa merozoite yang dilepaskan ke luar saat pecah dan menyerang sel darah merah untuk melakukan skizogoni eritrositik. Karena hanya sedikit hepatosit yang terinfeksi oleh *P. malariae* maka kerusakan hati tidak terjadi pada malaria. Durasi skizogoni preeritrositik bervariasi dari 5 hari hingga 15 hari tergantung pada spesiesnya. Kekambuhan yang muncul harus dibedakan antara *P. falciparum* dan *P. malariae*. Merozoit hati setelah dilepaskan dari skizon preeritrositik, menyerang sel darah merah. Merozoit berikatan dengan reseptor glikoforin pada permukaan sel darah merah, masuk melalui endositosis dan terkandung dalam vakuola parasitofor di dalam sel darah merah. Proses masuk ke eritrosit memakan waktu sekitar 30 detik sehingga membentuk trofozoit yang terlihat berbentuk seperti buah pir berkumpul. Bentuk trofozoit awal dikenal sebagai bentuk cincin, bentuknya berbentuk annular atau cincin yang mengandung vakuola sentral dan tepi sitoplasma tipis serta nukleus. Bentuk cincin menempati sepertiga sel darah merah. Bentuk cincin merupakan bentuk aseksual yang pertama dan fase ini disebut periode prepaten yaitu waktu antara masuknya parasit ke dalam tubuh manusia dan ditemukannya parasit di darah tepi. Periode prepaten *P. malariae* adalah 13 hari. Di dalam eritrosit, plasmodium mencerna hemoglobin dan produk metabolisme hemoglobin yang tidak tercerna seperti hemoferitin, kelebihan protein, dan besi porfirin bergabung membentuk pigmen malaria (pigmen hemozoin). Tampilan pigmen malaria bervariasi, sebagian besar berwarna coklat kehitaman dan banyak jumlahnya.

Protozoa kemudian membentuk seperti cincin membesar dan menjadi lebih tidak beraturan karena pergerakan lebih amoeboid dan berubah menjadi bentuk trofozoit akhir. Vakuola menghilang, pigmen menyebar ke seluruh sitoplasma dan nukleus menjadi lebih besar dan terletak di pinggiran, bentuk ini dikenal sebagai skizon eritrositik.



Gambar 7.5. Siklus tubuh *P. malariae* di dalam tubuh manusia (Sumber; Ménard et al., 2013)

Skizon eritrositik mengalami beberapa pembelahan inti (skizogoni eritrositik atau merogoni) dan menghasilkan 6-30 merozoit anak yang tersusun dalam bentuk roset. Jumlah merozoit per skizon matang adalah sekitar 6-12 buah (rata-rata 8). Sel darah merah kemudian pecah dan melepaskan merozoit anak, malaria pigmen dan racun ke

dalam sirkulasi yang menyebabkan demam malaria yang hebat pada akhir setiap siklus eritema. Setiap merozoit berpotensi mampu menginvasi sel darah merah baru dan mengulangi siklus tersebut. Siklus hidup intraeritrositik memakan waktu sekitar 72 jam untuk *P. malariae* Masa inkubasi: Interval waktu antara masuknya parasit ke dalam tubuh dan munculnya parasit gambaran klinis pertama dikenal sebagai masa inkubasi yaitu *P. malariae* 28 hari (berkisar 18–40 hari). Seluruh tahap eritrositik terjadi di pembuluh darah tepi. Setelah serangkaian siklus eritrosit, beberapa merozoit setelah masuk ke sel darah merah, bukannya berkembang menjadi trofozoit, mereka berubah menjadi bentuk seksual yang disebut gametosit. Perkembangan gametosit terjadi di pembuluh darah organ dalam seperti limpa dan sumsum tulang dan hanya gametosit matang yang muncul di darah tepi. Gametosit berbentuk bulat kecuali. Ada dua jenis yaitu gametosit jantan (mikrogametosit) dan gametosit betina (makrogametosit). Mikrogametosit pada semua spesies berukuran lebih kecil, jumlahnya lebih sedikit, sitoplasmanya berwarna biru pucat, dan nukleus lebih besar, berwarna merah dan menyebar. Sebaliknya, makrogametosit lebih besar, banyak, sitoplasmanya berwarna biru tua, nukleusnya kecil, merah dan padat. Waktu munculnya gametosit dalam sirkulasi sejak kemunculan pertama bentuk aseksual (yaitu bentuk cincin) dalam darah tepi *P. malariae* yaitu 11–14 hari Gametosit tidak menyebabkan penyakit klinis dan tidak membelah. Individu yang menyimpan gametosit dianggap sebagai pembawa atau reservoir infeksi dan menjadi peran penting dalam penularan penyakit. Seorang pasien dapat menjadi pembawa beberapa spesies Plasmodium pada saat yang bersamaan. Namun, gametosit efektif dalam penularan infeksi jika bentuk yang belum matang tidak menular dan gametosit yang mati tidak efektif. Terdapat dalam kepadatan yang cukup untuk menginfeksi nyamuk. Jumlah gametosit yang diperlukan

untuk menginfeksi nyamuk adalah 12 per mm³ darah (Sastry and K, 2014).

D. Pemeriksaan Laboratorium

Diagnosa malaria merupakan kunci dalam penemuan kasus. Metode yang tepat dan cepat adalah salah satu cara untuk dapat menemukan kasus agar segera dapat diberikan pengobatan serta digunakan dalam pemantauan terapi antimalaria. Berbagai pendekatan diagnostik yang sedang digunakan baik konvensional maupun modern (Ayong, Moukoko And Mbacham, 2019). Metode pemeriksaan yang dapat digunakan untuk pemeriksaan malaria antara lain mikroskopis, *Quantitative Buffy Coat* (QBC), deteksi antigen, deteksi antibody, PCR, atau hibridisasi DNA *in-situ* (Mehlhorn, 2016).

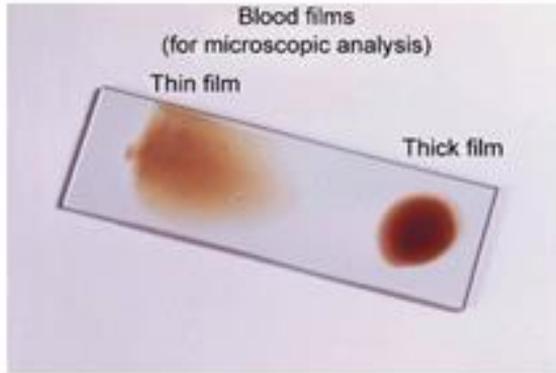
1. Mikroskopik

a. Apusan Darah Tepi

Pemeriksaan mikroskopis saat ini masih merupakan pemeriksaan *gold standard* atau baku emas untuk diagnosis malaria. Diagnosis secara mikroskopis memiliki banyak keuntungan, antara lain: tidak membutuhkan biaya yang tinggi, sangat sensitif terhadap malaria klinis (jika kualitas mikroskopnya bagus, termasuk ahli mikroskop yang kompeten, peralatan dan reagen yang baik, serta beban kerja yang sesuai), namun tidak sensitif untuk mendeteksi parasitemia dengan kepadatan rendah, dapat menentukan diferensiasi spesies malaria dan stadium parasit, dapat menentukan kepadatan parasit dapat menilai efek obat, serta dapat digunakan untuk mendiagnosis penyakit lain (World Health Organization, 2016; Sangadji, 2020; Nainggolan *Et Al.*, 2022).

Pemeriksaan mikroskopis malaria dapat dilakukan menggunakan darah vena atau darah kapiler yang kemudian dibuat dalam bentuk apusan darah tepi (ADT). Apusan darah tepi tebal dan tipis merupakan metode

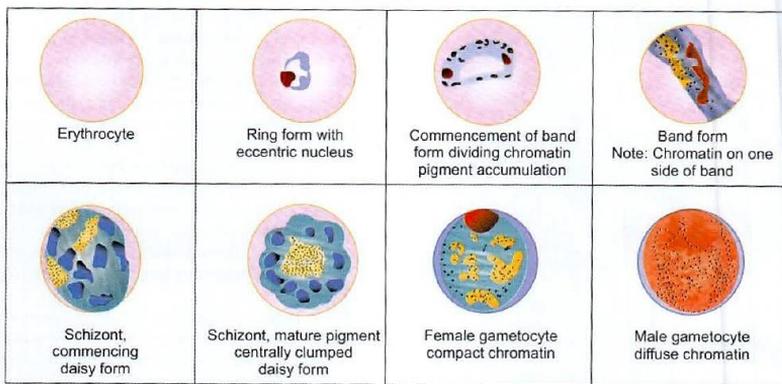
pilihan untuk mendiagnosis malaria seperti yang terlihat pada gambar 7.6.



Gambar 7.6. Sediaan Apusan Darah Tipis Dan Apusan Darah Tebal
(Sumber; Sastry and K, 2014)

Apusan darah tipis difiksasi dalam alkohol dan diwarnai menggunakan zat warna Romanowsky seperti Pewarnaan Leishman, Giemsa, Field, atau JSB (dinamai menurut Jaswant Singh dan Bhattacharjee). Apusan darah tipis digunakan untuk mendeteksi parasit dan menentukan spesiesnya. Apusan darah tebal adalah sel darah merah yang hanya diteteskan pada preparat yang diberikan zat warna Giemsa atau Wright. Diagnosa *P. malariae* dengan cara mikroskopis saja tidak cukup karena *P. malariae* memiliki bentuk .parasite yang mirip dengan *P. Knowlesi* (Prato, 2015). Waktu pengumpulan sampel darah yang tepat merupakan faktor pendukung dalam penentu keberhasilan mengetahui keberadaan parasite malaria seperti pengambilan darah tepat setelah gejala yang muncul kembali secara tiba-tiba seperti suhu yang meningkat dengan cepat memungkinkan banyak mengandung merozoit bebas dan jumlah parasit terbesar muncul menjelang waktu akhir setiap episode demam sehingga semua tahapan aseksual akan ditemukan untuk

infeksi *P. malariae*. Beberapa apusan darah, baik tebal maupun tipis, harus diperiksa secara menyeluruh untuk mengidentifikasi spesiesnya. Apusan tebal merupakan prosedur skrining untuk mengetahui keberadaan parasit dan apusan tipis digunakan untuk identifikasi spesies. Diagnosis tidak dapat dikesampingkan hanya berdasarkan satu atau dua hasil hapusan negatif. Beberapa sampel selama periode 48 jam mungkin diperlukan sebelum pasien dianggap negatif infeksi malaria (Ridley, 2012).



Gambar 7.7. Morfologi *P. malariae* Setiap Fase Pada Apusan Darah Tipis (Ghosh, 2018)

Derajat parasitisme ditentukan berdasarkan jumlah parasit yang ditemukan baik melalui apusan darah tebal maupun apusan darah tipis seperti pada tabel berikut:

Tabel 7.1. Derajat Parasitisme Malaria Pada Apusan Darah Tebal

Derajat	Jumlah parasit
Positif 1 (+)	1-10 parasit per 100 lapang pandang apusan darah tebal
Positif 2 (++)	11-100 parasit per 100 lapang pandang apusan darah tebal
Positif 3 (+++)	1-10 parasit per satu lapang pandang apusan darah tebal

Derajat	Jumlah parasit
Positif 4 (++++)	Lebih dari 10 parasit per satu lapang pandang apusan darah tebal
Jumlah parasite per mikroliter darah	
Apusan darah tebal	Jumlah parasit per 100 leukosit x total jumlah leukosit (8000) / 100
Apusan darah tipis	Jumlah parasit per 100 eritrosit x total jumlah eritrosit / 100

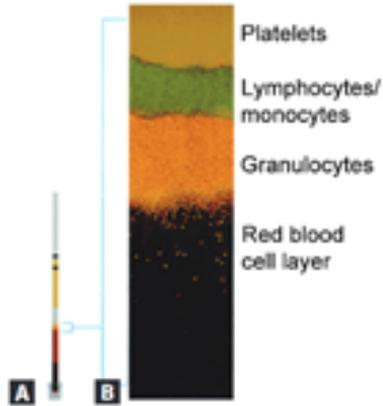
Sumber: (Sastry and K, 2014)

b. Mikroskopik Fluoresensi (Teknik Kawamoto)

Mikroskopik fluoresensi Teknik Kawamoto adalah metode pewarnaan fluoresensi untuk menunjukkan parasit malaria. Apusan darah dibuat pada kaca objek dan diwarnai dengan *acridine orange* dan diperiksa di bawah mikroskop fluoresensi. Adanya parasite malaria ditandai dengan terlihatnya nukleus DNA yang berwarna hijau (Sastry and K, 2014).

c. Pemeriksaan Buffy Coat Kuantitatif

Tes malaria kuantitatif buffy coat (QBC) adalah teknik mikroskopis canggih untuk diagnosis malaria. Ini terdiri dari tiga langkah dasar (1) konsentrasi darah dengan sentrifugasi, (2) pewarnaan dengan pewarna *acridine orange* dan (3) pemeriksaan di bawah sumber cahaya ultraviolet (UV). Interpretasi *acridine orange* memiliki sifat mewarnai nukleus DNA dengan warna hijau terang berpendar. Sel darah merah normal tidak menyerap warna. Namun, sel darah merah yang mengandung parasite tampak titik-titik hijau terang. QBC lebih cepat, lebih sensitif (sama baiknya dengan film tebal), menggunakan lebih banyak darah (60 µL) dibandingkan apusan tebal namun biayanya mahal, kurang spesifik dan spesiasinya sulit (Sastry and K, 2014).



Gambar 7.8. Pemeriksaan Malaria Metode QBC (Sumber; Sastry and K, 2014)

2. Non-Mikroskopik

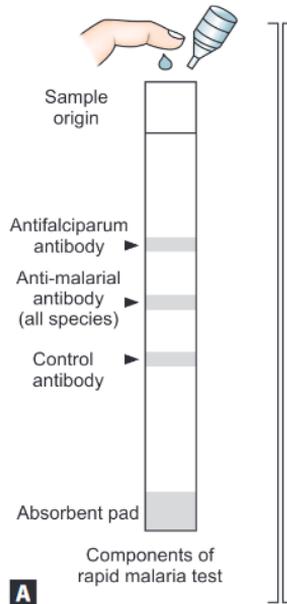
a. *Rapid Diagnostic Test (RDT)*

Tes diagnostik cepat (RDT) umumnya dilakukan digunakan untuk mendiagnosis malaria di daerah terpencil dan dengan infeksi yang rendah (Hakim, 2011; Nainggolan *et al.*, 2022). Pemeriksaan RDT dapat digunakan untuk mendeteksi beberapa macam antigen malaria diantaranya (Sastry and K, 2014; Ayong, Moukoko and Mbacham, 2019):

- 1) Parasit laktat dehidrogenase (pLDH) merupakan suatu produk yang diproduksi oleh trofozoit dan gametosit dari semua spesies plasmodium. Alat ini dapat membedakan pLDH semua spesies plasmodium
- 2) Parasite aldolase merupakan suatu produk yang di produksi oleh semua spesies plasmodium.

Tes diagnostik cepat mudah dilakukan, tidak memerlukan peralatan tambahan, memiliki sensitivitas diagnostik cepat (lebih dari 90% pada >100 parasit/ μL). Namun, sensitivitasnya sangat berkurang pada <100 parasit/ μL karena pLDH diproduksi oleh parasit yang masih hidup. Oleh karena itu pLDH digunakan untuk memantau respons terhadap pengobatan. Intensitas

warna yang terbentuk berbanding lurus dengan parasitemia dan tingkat keparahan penyakit. Disisi lain, alat ini belum dapat membedakan spesies malaria non falciparum, tidak dapat mendeteksi fase gametosit, serta dapat memberikan hasil positif palsu (reaksi silang) pada pasien yang memiliki penyakit Rheumatoid factor (RF) (Sastry and K, 2014; Ayong, Moukoko and Mbacham, 2019).



Gambar 7.9. Pemeriksaan Malaria Metode RDT (Sumber; Sastry and K, 2014)

b. Deteksi Antibody (Ab)

Deteksi antibodi dapat dilakukan menggunakan metode *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA), *Immuno fluorescence assay* (IFA), dan *Immuno hemagglutination assay* (IHA). Deteksi antibodi dalam serum menunjukkan adanya infeksi malaria di masa lalu. Deteksi antibodi dapat digunakan untuk survei epidemiologi malaria dan skrining untuk

mengidentifikasi darah donor yang terinfeksi (Sastry and K, 2014; Ayong, Moukoko and Mbacham, 2019).

c. Kultur

Teknik kultur malaria digunakan untuk memperbanyak jumlah antigen malaria, namun tidak dapat digunakan untuk diagnosis. Trager dan Jensen (1976) menemukan metode kultur sederhana sederhana yaitu menggunakan media RPMI 1640 (Roswell Park Memorial Institute dan 1640. Media lain yang digunakan adalah modifikasi media Eagle Delbecco, RPMI 1630, dan Medium 199 (Sastry and K, 2014).

d. Molekuler

Teknik molekuler merupakan metode deteksi yang memiliki sensitivitas yang sangat tinggi dan digunakan secara luas untuk surveilans malaria dan penelitian, namun memiliki keterbatasan sebagai diagnosis rutin (Nainggolan *et al.*, 2022)

- 1) Pemeriksaan DNA merupakan pemeriksaan yang sangat sensitif karena dapat mendeteksi mendeteksi jumlah parasit yang rendah (kurang dari 10/ μ L) (Hakim, 2011; Sastry and K, 2014; Ayong, Moukoko and Mbacham, 2019)
- 2) *Polymerase chain reaction* (PCR). Metode ini memiliki sensitivitas 100 kali lebih sensitif daripada yaitu apusan darah tebal serta dapat mendeteksi gen resistensi obat dapat dideteksi h Alat yang berguna untuk studi epidemiologi (Hakim, 2011; Sastry and K, 2014; Ayong, Moukoko and Mbacham, 2019)

E. Pengobatan dan Pencegahan

Pengobatan malaria sangatlah rumit karena pengobatan berdasarkan tingkat keparahan penyakit dan sifat resistensi terhadap obat-obat antimalaria. Penderita malaria akibat infeksi *P. malariae* Sebagian besar dapat sembuh dalam satu bulan

meskipun tanpa pengobatan. *P. malariae* merupakan salah satu infeksi yang belum ditemukan adanya resistensi obat sehingga pengobatan dapat dilakukan meskipun tanpa adanya perawatan dengan obat-obatan yang lainnya (Adhinata, Suryani and Dirgahayu, 2016). Klorokuin merupakan obat pilihan untuk pengobatan malaria tanpa komplikasi yang disebabkan oleh spesies *non-falciparum* di daerah yang tidak resisten terhadap klorokuin, namun tidak mempengaruhi hipnozoit di hati. Klorokuin sering kali diberikan sebagai profilaksis sebelum bepergian ke daerah endemis meskipun obat ini tidak selalu memberikan perlindungan yang sempurna (Ridley, 2012). Obat malaria golongan artemisinin seperti artesunat atau artemeter banyak digunakan dalam kombinasi dengan obat-obat antimalaria lainnya karena harga Artemisinin yang relatif terjangkau dan memiliki sedikit efek samping. Namun, daerah yang mengalami resistensi terhadap artemisinin maka dianjurkan untuk menambahkan primakuin ke dalam rejimen pengobatan. Kemoprofilaksis malaria bagi wisatawan yang bepergian ke daerah endemik resisten klorokuin terdiri dari mefloquine atau doksisisiklin serta kombinasi atovaquone dan proguanil (Warren Levinson *et al.*, 2018).

Selain tersedianya obat-obat profilaksis malaria, kini kandidat vaksin malaria telah banyak dikembangkan oleh para peneliti. Hewan pengerat merupakan salah satu model dalam penelitian tersebut selain digunakan dalam proses penemuan obat. Model ini dapat digunakan untuk mengidentifikasi target respon imun protektif secara *in vivo*, meskipun terdapat perbedaan antara gen spesies plasmodium yang menginfeksi hewan pengerat dan manusia, perbedaan penting sering kali terdapat dalam urutan dan struktur antara protein yang dikodekan. Perbedaan genetik ini yang mempersulit analisis obat/inhibitor atau faktor kekebalan pada model hewan pengerat (Vaughan, 2015). Antibodi terhadap antigen permukaan pada tahapan seksual parasite sebagai kandidat vaksin (*transmission blocking vaccine*) telah diidentifikasi dengan *Standard Membrane-Feeding Assay* (SMFA). TBV menginduksi

respon antibodi fungsional dengan jumlah titer yang tinggi terhadap antigen target, namun TBV memiliki kelemahan sebagai kandidat vaksin sehingga individu membutuhkan paparan secara alamiah utamanya pembentukan antibodi terhadap beberapa antigen target pada spesies plasmodium (Sinden, Biswas and Blagborough, 2017). Namun, ada satu kandidat vaksin yang berhasil melewati uji klinis Fase III yaitu vaksin RTS,S yang saat ini sedang dalam tahap uji coba di tiga negara di Afrika sub-Sahara. Meskipun vaksin ini menunjukkan respon yang baik pada sukarelawan dewasa yang belum pernah menderita malaria, namun ketika diuji pada anak-anak yang terpapar malaria di Afrika Sub-Sahara menunjukkan respon yang kurang dari 50% dan tidak bertahan lama (Rochford and Kazura, 2020).

DAFTAR PUSTAKA

- Adhinata, F.D., Suryani, E. and Dirgahayu, P. (2016) 'Identification of Parasite Plasmodium SP. on Thin Blood Smears With Rule-Based Method', . *Juni*, 5(1).
- Ali, V. and Nozaki, T. (2013) 'Iron-Sulphur Clusters, Their Biosynthesis, and Biological Functions in Protozoan Parasites', in *Advances in Parasitology*. Elsevier, pp. 1-92. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407705-8.00001-X>.
- Ayong, L., Moukoko, C.E.E. and Mbacham, W.F. (2019) 'Diagnosing Malaria: Methods, Tools, and Field Applicability', in *Malaria Control and Elimination*. New York, NY: Springer New York (Methods in Molecular Biology). Available at: <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9550-9>.
- Bogitsh, B.J. and Carter, C.E. (2013) *Human parasitology*. 4th ed. Amsterdam: Academic Press.
- Ghosh, A. *et al.* (2003) 'Molecular strategies to study Plasmodium - mosquito interactions'.
- Ghosh, S. (2018) *Paniker's Textbook of Medical Parasitology*. Eight. London: Jaypee Brothers Medical Publishers.
- Grande, R. *et al.* (2019) 'A case of Plasmodium malariae recurrence: recrudescence or reinfection?', *Malaria Journal*, 18(1), p. 169. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12936-019-2806-y>.
- Hakim, L. (2011) 'Malaria: Epidemiologi dan Diagnosis', 3(2).
- Julia Fitriany and Ahmad Sabiq (2018) 'Malaria', *Jurnal Averrous*, 4(2).
- Kementerian Kesehatan RI (2023) *Laporan Kinerja 2022*. Jakarta: Direktorat Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Menular, pp. 1-129.

- Mehlhorn, H. (ed.) (2016) *Encyclopedia of Parasitology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. Available at: <https://doi.org/10.1007/978-3-662-43978-4>.
- Ménard, R. *et al.* (2013) 'Looking under the skin: the first steps in malarial infection and immunity', *Nature Reviews Microbiology*, 11(10), pp. 701–712. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrmicro3111>.
- Milner, D.A. (2018) 'Malaria Pathogenesis', *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(1), p. a025569. Available at: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025569>.
- Nainggolan, I.R.A. *et al.* (2022) 'The presence of Plasmodium malariae and Plasmodium knowlesi in near malaria elimination setting in western Indonesia', *Malaria Journal*, 21(1), p. 316. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12936-022-04335-y>.
- Perrin, A. (2014) 'Identification and characterisation of host-pathogen protein-protein interactions in the blood stages of malaria', *University of Cambridge - Emmanuel College* [Preprint].
- Prato, M. (ed.) (2015) *Human and Mosquito Lysozymes: Old Molecules for New Approaches Against Malaria*. Cham: Springer International Publishing. Available at: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-09432-8>.
- Putra, T.R.I. (2011) 'Malaria dan Permasalahannya', 11.
- Ridley, J.W. (2012) *Parasitology for medical and clinical laboratory professionals*. Clifton Park, N.Y: Delmar Cengage Learning.
- Rochford, R. and Kazura, J. (2020) 'Introduction: Immunity to malaria', *Immunological Reviews*, 293(1), pp. 5–7. Available at: <https://doi.org/10.1111/imr.12831>.
- Sangadji, N.W. (2020) 'Modul Epidemiologi Penyakit Menular (KSM242)', *Universitas Esa Unggul* [Preprint].

- Sastry, A.S. and K, S.B. (2014) *Essentials of Medical Parasitology*. First Edition. New Delhi • London • Philadelphia • Panama: JAYPEE Brothers Medical Publishers (P) LTD.
- Sinden, R.E., Biswas, S. and Blagborough, A.M. (2017) 'Antimalarial Transmission-Blocking Vaccines', in M.M. Mota and A. Rodriguez (eds) *Malaria*. Cham: Springer International Publishing, pp. 241–272. Available at: https://doi.org/10.1007/978-3-319-45210-4_12.
- Vahab Ali *et al.* (2013) *Advances in parasitology*. First. Elsevier.
- Vaughan, A. (ed.) (2015) *Malaria Vaccines: Methods and Protocols*. New York, NY: Springer New York (Methods in Molecular Biology). Available at: <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2815-6>.
- Walochnik, J. and Duchêne, M. (eds) (2016) *Molecular Parasitology*. Vienna: Springer Vienna. Available at: <https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1416-2>.
- Warren Levinson *et al.* (2018) *Review of medical microbiology and immunology*. 15TH ed. NEW YORK: Mcgraw-Hill Education.
- World Health Organization (2016) *Malaria microscopy quality assurance manual*. version 2. Geneva: World Health Organization. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/204266> (Accessed: 17 October 2023).

BAB

8

MALARIA KNOWLESI

Plasmodium Knowlesi

Maria Mardalena Martini Kaisar., Ph.D

Malaria-hosting mosquitoes will not wait politely during their most active evening feeding hours for people to go to bed under mosquito nets – *T. K. Nalika*

There are more people dying of malaria than any specific cancer – *Bill Gates*

A. Pendahuluan

Plasmodium knowlesi, parasit malaria simian, merupakan penyebab penyakit malaria *knowlesi* yang telah diakui sebagai *Plasmodium* kelima yang menginfeksi manusia dan memiliki konsekuensi bagi kesehatan. *P. knowlesi* merupakan spesies *plasmodium* yang termasuk ke dalam parasit protozoa. Diketahui bahwa spesies tersebut awalnya menginfeksi kelompok simian (kera), namun dalam beberapa dekade terakhir ditemukan infeksi *P. knowlesi* pada manusia di beberapa kawasan di Asia Tenggara (Lee et al., 2022).

Pengetahuan tentang *P. knowlesi* dalam kaitannya dengan infeksi pada manusia masih terus berkembang. Hal tersebut meliputi epidemiologi, siklus hidup dan vektor, morfologi, patofisiologi, diagnosis, dan pengobatan. Bab delapan akan membahas mengenai *P. knowlesi* berdasarkan informasi dan penelitian terkini, sehingga diharapkan dapat memperkaya informasi pembaca terkait malaria *knowlesi*.

B. Sejarah *P. Knowlesi* Pada Manusia

Plasmodium knowlesi pertama kali diidentifikasi pada tahun 1927 oleh ilmuwan di bidang parasitologi bernama Giuseppe Franchini. Saat itu, *P. knowlesi* dikenal sebagai parasit protozoa darah yang menyebabkan malaria pada kera, khususnya pada kera ekor panjang. Hal tersebut didukung oleh penelitian yang dilakukan pada awal 1930an. Pertama kali pada 1932 diketahui bahwa parasit tersebut dapat menyebabkan infeksi pada manusia. Tidak lama setelah itu, parasit tersebut diberi nama *Plasmodium knowlesi* tepatnya pada 1933 (Lee et al., 2022, Naserrudin et al., 2022).

Infeksi *P. knowlesi* yang dilakukan secara sengaja kepada volunteer menunjukkan bahwa selama percobaan dapat menimbulkan malaria, namun dianggap aman. Bahkan sempat digunakan sebagai agen pengobatan piretik untuk pasien neurosifilis. Akan tetapi, regimen dihentikan setelah ditemukan adanya kasus kematian (Lee et al., 2022). Kasus infeksi alami pada manusia yang dialami oleh pelancong berwarga negara Amerika, ditemukan pertama kali pada tahun 1965 di Semenanjung Malaysia. Infeksi pada manusia tersebut diidentifikasi sebagai *P. malariae* karena kemiripan secara mikroskopik. Seiring kemajuan teknologi diagnosis, spesimen tersebut diuji kembali secara molekuler sehingga dapat teridentifikasi sebagai *P. knowlesi*. Kemudian infeksi kedua di Johor, Malaysia ditemukan pada 1971 (Bin Said et al., 2022).

Titik balik perhatian dalam dunia kedokteran terhadap infeksi *P. knowlesi* adalah pada tahun 2000an setelah semakin banyak ditemukannya kasus-kasus pada manusia. Bukan hanya di Malaysia namun menyebar ke negara-negara Asia Tenggara lainnya seperti Laos, Kamboja, Myanmar, Singapore, Thailand, Filipina, Vietnam termasuk Indonesia. Selain itu beberapa kasus ditemukan menginfeksi pelancong dari negara di luar Asia Tenggara. Kawasan Asia Tenggara kemudian menjadi episentrum dalam memahami malaria *knowlesi* tersebut sekaligus menjadi tantangan tersendiri untuk dapat mengembangkan diagnosis yang lebih baik dalam rangka

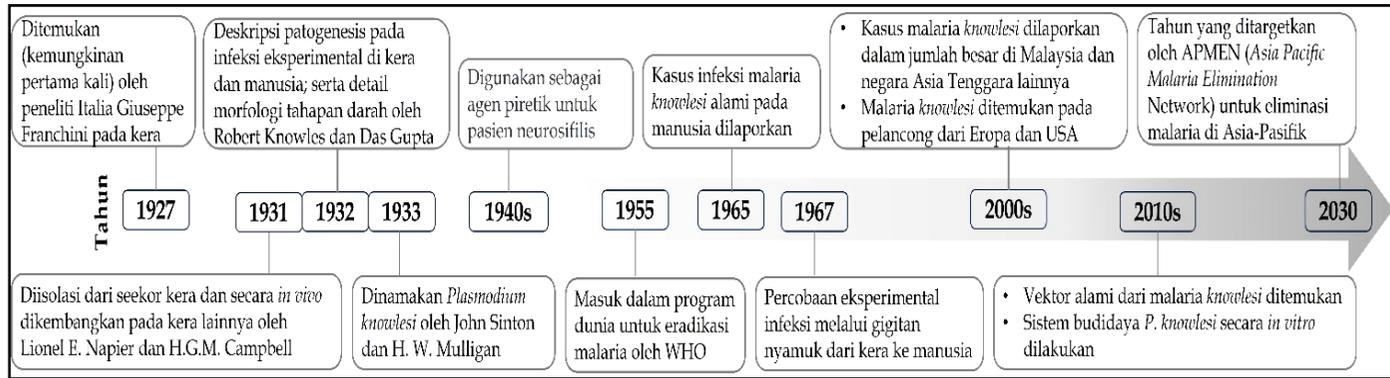
eradikasi infeksi akibat *P. knowlesi*. Hal tersebutlah yang menjadi latar belakang dari APMEN (*Asia Pacific Malaria Elimination Network*) menetapkan target eliminasi malaria di wilayah Asia Tenggara pada 2030 (Davidson et al., 2019, Lee et al., 2022). Diagram skematik yang menunjukkan rangkaian peristiwa penting dalam dunia kesehatan terkait *P. knowlesi* ditampilkan pada Gambar 8.1.

C. Epidemiologi

Distribusi *P. knowlesi* tersebar di sejumlah negara Asia Tenggara, termasuk Malaysia, Indonesia, Brunei, Kamboja dan sekitarnya. Masih terus dilakukan pemetaan untuk mengetahui angka prevalensi pasti terhadap penyakit tersebut. Malaria *knowlesi* terutama terjadi pada usia dewasa, kejadian pada laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan. Sedangkan prevalensi pada anak-anak usia <15 tahun berkisar 6-14%. Hal tersebut sangat dimungkinkan karena aktivitas laki-laki dewasa yang lebih banyak di luar rumah, bekerja di hutan atau kontak dengan kera (Bin Said et al., 2022, Wesolowski et al., 2015).

Kasus malaria *knowlesi* pertama kali ditemukan di Indonesia pada 2010, di Kalimantan Selatan. Kasus tersebut terjadi pada seorang pria berusia 39 tahun yang telah bekerja selama 18 bulan di hutan. Setelah laporan kasus tersebut, di Indonesia selama tahun 2013-2014 tercatat 287 kasus positif *P. knowlesi* ditemukan. Persebaran kasus di Indonesia ditemukan di provinsi Aceh, Jambi, Sumatera Utara dan daerah sekitar Indonesia Timur (Mahittikorn et al., 2021).

Perkiraan prevalensi *P. knowlesi* di Indonesia adalah sekitar 1% sedangkan di Malaysia sebesar 27.7-58%. Penelitian terbaru menunjukkan adanya infeksi *P. knowlesi* di Kalimantan Tengah pada pekerja perkebunan kelapa sawit (Setiadi et al., 2016). Berdasarkan data yang diperoleh dan penelitian yang telah dilakukan, epidemiologi *P. knowlesi* di Indonesia masih terbatas di pulau Kalimantan. Akan tetapi, penelitian dan pendataan lebih lanjut tentang keberadaan *P. knowlesi* di Indonesia perlu terus dilakukan.



Gambar 8.1. Diagram Skematik yang Menunjukkan Rangkaian Peristiwa Penting Terkait *P. knowlesi* secara Kronologis. (diadaptasi dari (Lee et al., 2022))

D. Siklus Hidup dan Vektor

Siklus hidup *P. knowlesi* serupa dengan spesies *plasmodium* lainnya. Akan tetapi siklus eritrosit *P. knowlesi* adalah yang paling singkat yaitu 24 jam. Sedangkan spesies *Plasmodium* yang lain membutuhkan waktu sekitar 48-72 jam untuk menyelesaikan satu siklus (Singh and Daneshvar, 2013, van de Straat et al., 2022). Vektor utama dalam penyebaran *P. knowlesi* adalah kelompok nyamuk *Anopheles leucosphyrus*, diantaranya terdapat spesies *A. dirus* dan *A. crascens* yang dapat menjadi vektor yang baik. Vektor-vektor tersebut memiliki habitat di hutan belantara (Singh and Daneshvar, 2013, van de Straat et al., 2022, Wesolowski et al., 2015). Perlu diketahui berdasarkan penelitian yang dilakukan baik di Malaysia maupun Vietnam, bahwa satu jenis vektor mampu membawa tiga jenis sporozoit dari *Plasmodium* yang berbeda-beda, misalnya *P. knowlesi*, *P. vivax* dan *P. falciparum* (Wesolowski et al., 2015, Lee and Vythilingam, 2013).

Manusia bukanlah merupakan inang definitif dari *P. knowlesi*. Infeksi *P. knowlesi* sebenarnya dikategorikan sebagai zoonosis. Infeksi *P. knowlesi* banyak terjadi pada kera liar sementara kera yang ditangkap maupun kera yang dipelihara tidak ditemukan *P. knowlesi* (Naserrudin et al., 2022). Beberapa jenis kera yang merupakan inang alami dari *P. knowlesi* diantaranya adalah kera ekor panjang (*Macaca fascicularis*) dan kera ekor babi (*Macaca nemestrina*) (Lee et al., 2022, Ruiz Cuenca et al., 2022). Persebaran kera jenis tersebut adalah di pulau Sumatra, Kalimantan, Jawa, Bali, Nusa Tenggara Barat dan Nusa Tenggara Timur (Davidson et al., 2019). Adanya peristiwa pengendalian populasi kera, penebangan pohon liar, perluasan area pemukiman mengakibatkan habitat kera-kera tersebut tergeser dan dalam waktu yang bersamaan pula frekuensi nyamuk yang menggigit kera-kera tersebut bergeser. Perubahan ekologi tersebut menyebabkan munculnya resiko infeksi ke manusia semakin besar (Naserrudin et al., 2022).

Secara singkat siklus hidup dari *P. knowlesi* dimulai dari gigitan nyamuk *Anopheles* sp. yang membawa parasit lalu menginjektikan sporozoit *P. knowlesi* ke dalam tubuh penjamunya (*host*) dalam hal ini misalnya manusia. Sporozoit akan terbawa dalam aliran darah dan akan masuk ke dalam sel hati (hepatosit). Sporozoit berkembang menjadi merozoit dalam hepatosit. Merozoit matang kemudian dilepaskan dari sel hati ke aliran darah sehingga dimulailah fase eritrosit dari siklus hidup *Plasmodium*. Merozoit menginfeksi sel darah merah akan berkembang serta membelah diri secara aseksual menjadi bentuk trophozoit. Trophozoit kemudian akan membelah diri menjadi bentuk merozoit yang lebih matang. Ketika jumlah sudah cukup dalam sel darah merah maka sel darah merah yang terinfeksi akan pecah sehingga merozoit kembali terlepas ke aliran darah. Pecahnya sel darah merah dan keluarnya merozoit akan memunculkan toksin yang memicu berbagai gejala klinis pada inang yang terinfeksi (Cuenca et al., 2021, Davidson et al., 2019).

Hingga sekarang belum ditemukan adanya transmisi dari manusia ke manusia. Transmisi yang terjadi pada manusia terjadi karena faktor ekologi seperti berkurangnya populasi dan area hidup vektor. Hal tersebut menyebabkan *P. knowlesi* ditransmisikan ke organisme yang bukan inang alaminya sehingga parasit tersebut harus melakukan adaptasi untuk kelangsungan hidupnya (Naik, 2020).

E. Morfologi

Morfologi *P. knowlesi* dari setiap stadium pada siklus eritrosit memiliki kemiripan dengan spesies *Plasmodium* lainnya. Berikut merupakan ciri morfologi dari masing-masing stadium (Gambar 2):

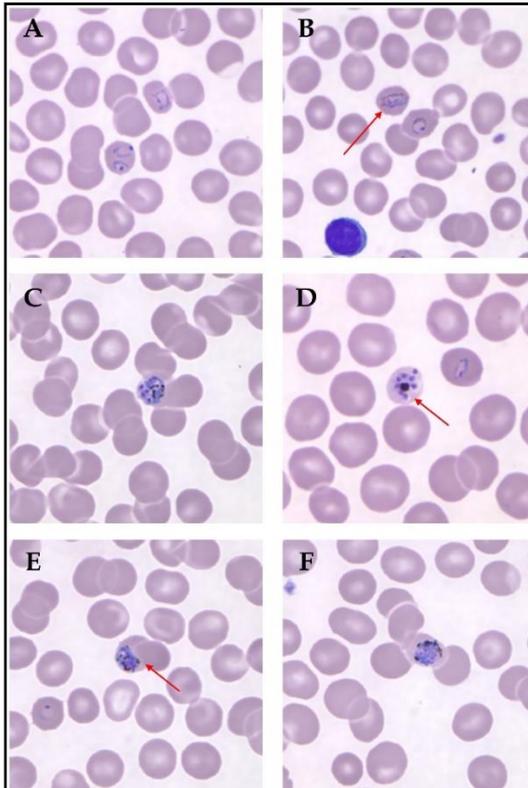
1. Stadium trophozoit awal atau dikenal sebagai stadium cincin (*ring*) pada *P. knowlesi* sama dengan *P. falciparum*. Stadium trophozoit muda dapat terlihat dua titik kromatin (kromatin ganda) serta cincin berbentuk persegi berisi titik kromatin

- juga mungkin ditemui. Sel darah merah dapat terinfeksi lebih dari satu trophozoit. Gambar 2A (CDC, 2023).
2. Tahapan trophozoit lanjut yang berkembang sangat dimungkinkan terlihat seperti bentuk pita yang mirip dengan *P. malariae*. Selama proses pematangan pada tahap trophozoit, benda vakuola menghilang, sehingga parasit menjadi lebih kecil dan kompak. Pigmen muncul seperti butiran gelap dan ukuran inti merah bertambah. Muncul bintik-bintik yang sering disebut sebagai bintik-bintik 'Sinton dan Mulligan'. Gambar 2B (CDC, 2023)
 3. Perkembangan parasit pada stadium skizon, memperlihatkan titik Sinton dan Mulligan yang lebih jelas. Inti terus membelah hingga mencapai 16 (rata-rata 10) merozoit. Skizon matang akan mengisi sel darah merah dari pejamu dan bagian pigmennya terkumpul menjadi satu. Gambar 2C dan 2D (CDC, 2023)
 4. Makrogametosit dewasa dari *P. knowlesi* biasanya berbentuk bola dan mengisi sel darah merah sel inangnya. Sitoplasma berwarna biru dan inti eksentrik berwarna merah. Pigmennya kasar, berwarna hitam dan tersebar tidak teratur di sitoplasma. Mikrogametosit seringkali, namun tidak selalu, lebih kecil dari makrogametosit. Sitoplasma biasanya berwarna merah muda pucat, sedangkan nukleus berwarna merah tua. Inti berukuran setengah dari keseluruhan besar parasit. Pigmen kasar berwarna hitam tersebar tidak beraturan di sitoplasma. Gambar 2E dan 2F (CDC, 2023).

F. Patofisiologi

Patofisiologi dari *P. knowlesi* dimulai dari penularan, siklus eritrosit, ekspresi protein permukaan, perkembangan gejala dan respon imunologis dari sel pejamu. Manusia ditetapkan sebagai *dead-end host* untuk *P. knowlesi* artinya sudah tidak dapat menularkan lagi ke manusia lainnya. Hal tersebut dikatakan karena belum terdapat bukti transmisi antar manusia (Verma et al., 2008, Naik, 2020). Patofisiologi terjadinya malaria berat akibat infeksi *P. knowlesi* belum dengan baik diketahui.

Akan tetapi hal tersebut dapat berhubungan dengan kadar parasitemia. Berdasarkan penelitian-penelitian terkini diketahui bahwa kadar parasitemia pada kasus-kasus malaria *knowlesi* cukup rendah. Selain daripada itu infeksi *P. knowlesi* tidak relaps karena tidak terdapat stadium hipnozoit (Millar and Cox-Singh, 2015).



Gambar 8.2. Morfologi *P. knowlesi* pada berbagai stadium eritrosit terlihat pada preparat darah tipis yang diwarnai dengan Giemsa. (A) Trophozoit muda (B) Trophozoit lanjut (C) Skizon yang berkembang (D) Skizon matang (E-F) gametosit (koleksi gambar CDC (CDC, 2023))

Infeksi *P. knowlesi* pada manusia yang mengakibatkan malaria dapat termanifestasi secara klinis dengan tingkat keparahan dan gejala yang bervariasi, mulai dari ringan hingga

berat. Namun, secara umum infeksi *P. knowlesi* seringkali menyerupai gejala klinis yang serius, gejala tersebut dapat serupa dengan infeksi *P. falciparum*. Gejala yang dapat timbul diantaranya: demam, menggigil, sakit kepala, nyeri otot dan sendi, mual dan muntah, peningkatan denyut jantung, anemia, hipoglikemia, komplikasi yang lebih serius seperti gangguan sirkulasi darah yang dapat mengancam jiwa (Davidson et al., 2019).

G. Diagnosis dan Pengobatan

1. Diagnosis

Diagnosis *P. knowlesi* serupa dengan spesies *plasmodium* yang lainnya, yaitu dari spesimen darah tepi, dengan pembuatan apusan darah tebal dan tipis. Metode pemeriksaan mikroskopik menggunakan pewarnaan khusus, misalnya Giemsa, agar parasit dapat terwarnai dan teridentifikasi. Metode tersebut merupakan metode yang paling sederhana dan yang paling banyak dilakukan. Akan tetapi, kendalanya adalah sulit untuk membedakan *P. knowlesi* dengan *plasmodium* lainnya. Hal tersebut dikarenakan morfologi yang serupa dan kemungkinan karena kadar parasitemia yang rendah. Bentuk stadium trophozoit muda pada *P. knowlesi* mirip dengan *P. falciparum*, teramati eritrosit yang tidak membesar, terdapat *double chromatin dots* dan dapat ditemukan infeksi lebih dari satu trophozoit pada satu sel eritrosit. Bentuk stadium trophozoit lanjut pada *P. knowlesi* lebih menyerupai *P. malariae*, dimana teramati trophozoit dengan sitoplasma berbentuk pita selebar diameter eritrosit yang terinfeksi. Salah satu pembeda *P. knowlesi* dan *P. malariae* mungkin dapat diamati pada stadium skizon. *P. knowlesi* maksimal dapat mengandung 16 merozoit dan tidak menyerupai pola *rosette* (Lee and Vythilingam, 2013, Millar and Cox-Singh, 2015, Singh and Daneshvar, 2013, Huber et al., 2023).

Pemeriksaan serologi yaitu dengan pengukuran antibodi spesifik terhadap *Plasmodium* dari serum pasien.

Pemeriksaan tersebut pernah dilakukan pada penelitian-penelitian epidemiologi. Pemeriksaan berbasis metode ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) dengan mendeteksi protein permukaan dari merozoit *P. knowlesi* yaitu 10,5-cysteine dan PkP38 (van de Straat et al., 2022).

Polymerase Chain Reaction (PCR) merupakan metode molekuler yang sangat spesifik dan sensitif untuk mengidentifikasi DNA dari *Plasmodium* pada sampel darah. PCR memungkinkan identifikasi spesies secara akurat. Selain daripada itu PCR mampu mengukur tingkat parasitemia sehingga dapat membantu menentukan tingkat keparahan infeksi. Terdapat beberapa jenis metode PCR yang digunakan untuk mendeteksi *P. knowlesi* diantaranya adalah PCR konvensional, *nested* PCR, *real-time* PCR, dan *digital droplet* PCR. Metode PCR tersebut menargetkan gen-gen yang bersifat *conserved* misalnya 18-*Small Sub-Unit Ribosomal Ribonucleic Acid* (18 SSU rRNA/ 18S rRNA) (Sugiarto et al., 2022, Lee et al., 2022). Sebuah metode berbasis amplifikasi materi genetik namun lebih sederhana dan lebih singkat yang dikenal dengan LAMP (*Loop-mediated isothermal amplification*) untuk diagnosis *P. knowlesi* masih terus dikembangkan. Metode tersebut berpotensi untuk dijadikan sebagai alat diagnosis berbasis POCT (*Poin of Care Testing*) (Lee et al., 2022).

Sebuah metode yang lebih canggih yaitu sekuensing juga dapat dimanfaatkan untuk mengidentifikasi genom parasit termasuk *P. knowlesi*. Teknologi sekuensing akan sangat membantu dalam menggali lebih dalam pengetahuan terkait variasi genetik ataupun karakteristik khusus dari *P. knowlesi*. Akan tetapi, metode sekuensing tersebut masih tergolong mahal dan membutuhkan tim yang ahli dalam mengoperasikan dan menganalisa hasil yang diperoleh (Ruiz Cuenca et al., 2022).

Seiring dengan perkembangan zaman, sekarang terdapat metode diagnosis *plasmodium* berbasis AI (*Artificial Intelligence*). Salah satu yang telah digunakan di daerah

Papua Nugini dengan hasil yang cukup sensitif dan spesifik jika dibandingkan dengan pemeriksaan mikroskopik standard adalah RMOD (*Rotating-crystal Magneto Optical Detection*) (Arndt et al., 2021).

2. Pengobatan

Terapi yang digunakan terhadap malaria *knowlesi* sama seperti malaria lainnya. Antimalaria yang umum digunakan dinilai efektif bagi pasien yang terinfeksi *P. knowlesi*. Antimalaria yang dapat digunakan adalah klorokuin, primakuin, sulfadoksin-pirimetamin dan juga kuinin. Namun, perlu diperhatikan bahwa siklus eritrosit *P. knowlesi* yang pendek maka pemberian antimalaria secepat mungkin sangat disarankan. Selain itu, beberapa studi pemberian kombinasi obat berbasis artesunat, misalnya artesunat, meflokuin, artemeter lumefantrin dan dihidroartemisinin piperakuin pada kasus malaria *knowlesi* telah dilakukan. Data menunjukkan bahwa artesunat-meflokuin lebih efektif dalam *parasite clearance* dibandingkan dengan klorokuin (Barber et al., 2017).

Langkah terapi yang lain adalah dengan pengembangan vaksin. Hingga sekarang banyak penelitian yang dilakukan untuk menciptakan vaksin malaria yang efektif. Keberadaan *P. knowlesi* dapat menjadi kandidat target yang ideal untuk pembuatan vaksin malaria. Hal tersebut diantaranya karena, parasit tersebut dapat dikultur, karakteristik antigen yang serupa dengan parasit penyebab malaria lainnya, infeksi *P. knowlesi* mudah untuk diinduksi, misalnya dengan injeksi sporozoit dan eritrosit yang terinfeksi pada hewan coba. Kendati dengan penelitian-penelitian malaria yang aktif dilakukan, masih belum terdapat vaksin untuk malaria *knowlesi* (Collins, 2012).

DAFTAR PUSTAKA

- ARNDT, L., KOLEALA, T., ORBÁN, Á., IBAM, C., LUFELE, E., TIMINAO, L., LORRY, L., BUTYKAI, Á., KAMAN, P., MOLNÁR, A. P., KROHNS, S., NATE, E., KUCSERA, I., OROSZ, E., MOORE, B., ROBINSON, L. J., LAMAN, M., KÉZSMÁRKI, I. & KARL, S. 2021. Magneto-optical diagnosis of symptomatic malaria in Papua New Guinea. *Nat Commun*, 12, 969.
- BARBER, B. E., GRIGG, M. J., WILLIAM, T., YEO, T. W. & ANSTEY, N. M. 2017. The Treatment of Plasmodium knowlesi Malaria. *Trends Parasitol*, 33, 242-253.
- BIN SAID, I., KOUAKOU, Y. I., OMOROU, R., BIENVENU, A. L., AHMED, K., CULLETON, R. & PICOT, S. 2022. Systematic review of Plasmodium knowlesi in Indonesia: a risk of emergence in the context of capital relocation to Borneo? *Parasit Vectors*, 15, 258.
- CDC. 2023. *DPDx - Laboratory Identification of Parasites of Public Health Concern* [Online]. CDC. Available: <https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html> [Accessed 15 October 2023].
- COLLINS, W. E. 2012. Plasmodium knowlesi: a malaria parasite of monkeys and humans. *Annu Rev Entomol*, 57, 107-21.
- CUENCA, P. R., KEY, S., JUMAIL, A., SURENDRA, H., FERGUSON, H. M., DRAKELEY, C. J. & FORNACE, K. 2021. Epidemiology of the zoonotic malaria Plasmodium knowlesi in changing landscapes. *Adv Parasitol*, 113, 225-286.
- DAVIDSON, G., CHUA, T. H., COOK, A., SPELDEWINDE, P. & WEINSTEIN, P. 2019. Defining the ecological and evolutionary drivers of Plasmodium knowlesi transmission within a multi-scale framework. *Malar J*, 18, 66.
- HUBER, J. H., ELLIOTT, M., KOEPFLI, C. & PERKINS, T. A. 2023. The Impact of Emerging Plasmodium knowlesi on Accurate

- Diagnosis by Light Microscopy: A Systematic Review and Modeling Analysis. *Am J Trop Med Hyg*, 108, 61-68.
- LEE, K. S. & VYTHILINGAM, I. 2013. Plasmodium knowlesi: emergent human malaria in Southeast Asia. In: LIM, Y. A. L. V., I. (ed.) *Parasites and their vectors*. 2013 ed. New York: Springer-Verlag Wien.
- LEE, W. C., CHEONG, F. W., AMIR, A., LAI, M. Y., TAN, J. H., PHANG, W. K., SHAHARI, S. & LAU, Y. L. 2022. Plasmodium knowlesi: the game changer for malaria eradication. *Malar J*, 21, 140.
- MAHITTIKORN, A., MASANGKAY, F. R., KOTEPUI, K. U., MILANEZ, G. J. & KOTEPUI, M. 2021. Quantification of the misidentification of Plasmodium knowlesi as Plasmodium malariae by microscopy: an analysis of 1569 P. knowlesi cases. *Malar J*, 20, 179.
- MILLAR, S. B. & COX-SINGH, J. 2015. Human infections with Plasmodium knowlesi--zoonotic malaria. *Clin Microbiol Infect*, 21, 640-8.
- NAIK, D. G. 2020. Plasmodium knowlesi-mediated zoonotic malaria: A challenge for elimination. *Trop Parasitol*, 10, 3-6.
- NASERRUDIN, N. A., MONROE, A., CULLETON, R., HOD, R., JEFFREE, M. S., AHMED, K. & HASSAN, M. R. 2022. Reimagining zoonotic malaria control in communities exposed to Plasmodium knowlesi infection. *J Physiol Anthropol*, 41, 14.
- RUIZ CUENCA, P., KEY, S., LINDBLADE, K. A., VYTHILINGAM, I., DRAKELEY, C. & FORNACE, K. 2022. Is there evidence of sustained human-mosquito-human transmission of the zoonotic malaria Plasmodium knowlesi? A systematic literature review. *Malar J*, 21, 89.
- SETIADI, W., SUDOYO, H., TRIMARSANTO, H., SIHITE, B. A., SARAGIH, R. J., JULIAWATY, R., WANGSAMUDA, S., ASIHI, P. B. & SYAFRUDDIN, D. 2016. A zoonotic human

- infection with simian malaria, *Plasmodium knowlesi*, in Central Kalimantan, Indonesia. *Malar J*, 15, 218.
- SINGH, B. & DANESHVAR, C. 2013. Human infections and detection of *Plasmodium knowlesi*. *Clin Microbiol Rev*, 26, 165-84.
- SUGIARTO, S. R., NATALIA, D., MOHAMAD, D. S. A., ROSLI, N., DAVIS, W. A., BAIRD, J. K., SINGH, B., ELYAZAR, I., DIVIS, P. C. S. & DAVIS, T. M. E. 2022. A survey of simian *Plasmodium* infections in humans in West Kalimantan, Indonesia. *Sci Rep*, 12, 18546.
- VAN DE STRAAT, B., SEBAYANG, B., GRIGG, M. J., STAUNTON, K., GARJITO, T. A., VYTHILINGAM, I., RUSSELL, T. L. & BURKOT, T. R. 2022. Zoonotic malaria transmission and land use change in Southeast Asia: what is known about the vectors. *Malar J*, 21, 109.
- VERMA, R., TIWARI, A., KAUR, S., VARSHNEY, G. C. & RAGHAVA, G. P. 2008. Identification of proteins secreted by malaria parasite into erythrocyte using SVM and PSSM profiles. *BMC Bioinformatics*, 9, 201.
- WESOLOWSKI, R., WOZNIAK, A., MILA-KIERZENKOWSKA, C. & SZEWCZYK-GOLEC, K. 2015. *Plasmodium knowlesi* as a Threat to Global Public Health. *Korean J Parasitol*, 53, 575-81.

BAB 9

PENYEBAB, PATOGENESIS DAN MANIFESTASI KLINIS FILARIASIS

dr. Silphia Novelyn, M.Biomed

A. Pendahuluan

Filariasis adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh nematoda filaria. Klasifikasi filariasis didasarkan pada lokasi habitatnya di dalam tubuh penderitanya, yaitu filariasis kulit, limfatik dan rongga tubuh. Filariasis yang paling sering terjadi adalah filariasis limfatik. Filariasis limfatik merupakan suatu penyakit yang sering disebut sebagai penyakit kaki gajah atau *elephantiasis*. Istilah kaki gajah muncul karena penyakit ini menyebabkan timbulnya pembengkakan tungkai pada penderitanya. Berdasarkan data, penyakit ini menyerang 72 negara di seluruh dunia, dan negara yang terdampak penyakit ini sebagian besar berada di daerah beriklim tropis dan subtropis di Asia, Afrika, Pasifik Barat, Amerika Selatan, dan Karibia. Terdapat empat negara di Amerika dimana penyakit ini menjadi endemik, yaitu Haiti, Republik Dominika, Guyana dan Brasil.

Menurut badan kesehatan dunia (*World Health Organization*, WHO) dan pusat pengendalian dan pencegahan penyakit (*Centers for Disease Control and Prevention*, CDC), filariasis limfatik merupakan penyakit tropis terabaikan yang menyebabkan angka kesakitan yang bermakna di negara-negara berkembang. Penyakit ini menular, dan daerah dimana penyakit ini menjadi endemi akan terdampak secara sosial dan ekonomi, karena penyakit ini menyebabkan pembesaran abnormal dari bagian tubuh yang akan menimbulkan rasa nyeri, disabilitas

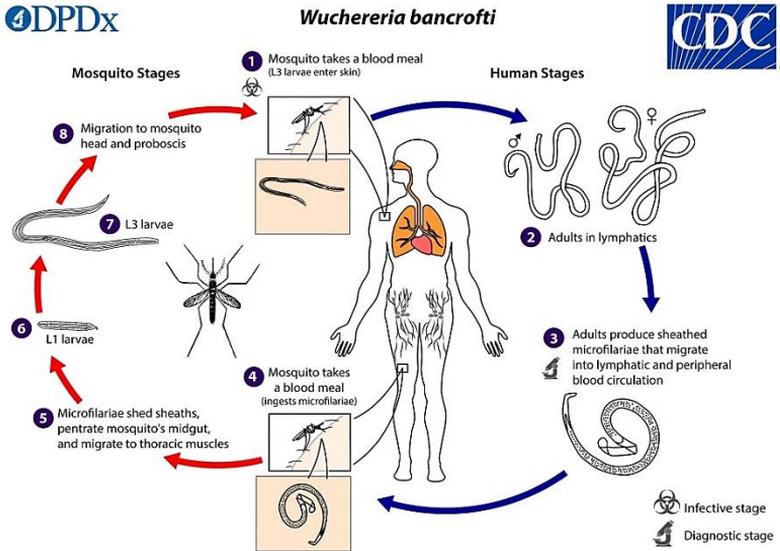
berat dan stigma sosial terhadap penderita. Data menunjukkan bahwa separuh dari penderita penyakit ini berada pada rentang usia 30-an atau 40-an, dan perbandingan antara jumlah penderita pria dibandingkan wanita adalah 10:1. Diperlukan upaya yang serius dari pemerintah yang meliputi kampanye pemberian obat massal, upaya mengendalikan vektor dan peranan pendidikan kesehatan dalam bentuk penyuluhan kesehatan mengenai penyakit ini kepada masyarakat untuk memerangi filariasis limfatik. Hal ini bertujuan untuk mencegah penularan dan tentu saja mengurangi beban pada populasi yang terdampak penyakit ini. WHO sendiri telah membuat suatu program untuk mengeliminasi penyakit filariasis limfatik yang dinamakan *Global Programe to Eliminate Lymphatic Filariasis* (GPELF). Program ini ditetapkan pada tahun 2000, dan tujuannya adalah untuk menghilangkan filariasis limfatik pada tahun 2030.

B. Penyebab Filariasis Limfatik

Filariasis limfatik merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh cacing parasit yang disebut nematoda filaria. Cacing ini menyerupai benang, dan dibawa oleh nyamuk. Ada tiga cacing nematoda yang menyebabkan filariasis limfatik, yaitu *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* dan *Brugia timori*. Untuk penyebab yang paling sering adalah *Wuchereria bancrofti*.

Beberapa spesies nyamuk telah diketahui berperan sebagai vektor untuk nematoda filaria, diantaranya adalah *Anopheles*, *Aedes*, *Culex* dan *Mansonia*. Untuk *Wuchereria bancrofti*, vektor yang terpenting adalah *Culex quinquefasciatus*, *Anopheles gambiae*, *Aedes polynesiensis*. Vektor untuk *Brugia malayi* adalah *Anopheles barbirostris* dan beberapa spesies *Aedes* dan *Mansonia*. *Brugia timori* ditularkan oleh *Anopheles barbirostris*.

Infeksi sistem limfatik manusia oleh nematoda filaria yang dibawa oleh nyamuk ini dikelompokkan menjadi dua kelompok, yaitu Bancroftian (*Wuchereria bancrofti*) dan Malayan (*Brugia malayi* dan *B. timori*).



Gambar 9.1. Siklus hidup *W. Bancrofti*

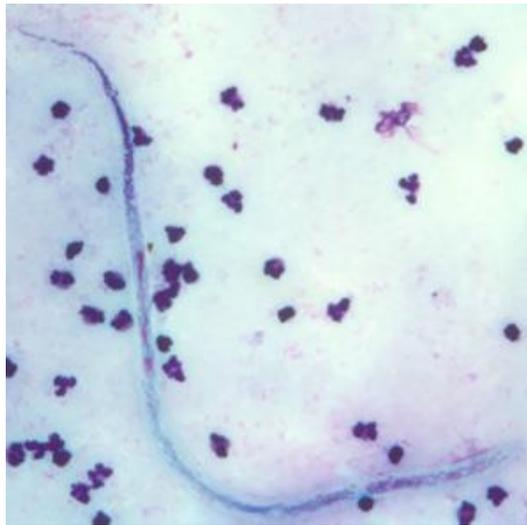
Siklus hidup *W. bancrofti*, *B. malayi* dan *B. timori* secara umum sama. Nyamuk yang telah terinfeksi akan memasukkan larva filaria stadium tiga ke kulit inang, yaitu manusia, pada saat nyamuk menghisap darah. Larva ini akan menembus ke dalam luka gigitan dan berkembang umumnya di jaringan limfatik. Pada perkembangannya, mikrofilaria dewasa akan memproduksi mikrofilaria yang berselubung. Mikrofilaria ini akan bermigrasi ke saluran getah bening dan darah, dan bergerak aktif melalui getah bening dan darah. Selanjutnya saat seekor nyamuk menggigit manusia yang di dalam darahnya sudah beredar mikrofilaria ini, maka nyamuk tersebut akan menelan mikrofilaria tersebut. Setelah tertelan maka mikrofilaria akan kehilangan selubungnya dan akan menembus dinding saluran pencernaan nyamuk untuk masuk ke rongga toraks nyamuk. Di dalam jaringan otot toraks ini mikrofilaria akan

berkembang menjadi larva stadium satu sampai stadium tiga yang infeksi. Larva infeksi selanjutnya akan bermigrasi ke bagian *proboscis* (bagian penusuk pada mulut nyamuk), sehingga nyamuk tersebut akan menginfeksi manusia lain saat nyamuk tersebut menghisap darah.

Cacing filaria dapat hidup dalam kelenjar getah bening manusia selama 4 - 6 tahun. Di dalam tubuh manusia cacing dewasa betina dapat menghasilkan sampai jutaan mikrofilaria. Mikrofilaria ini akan muncul di peredaran darah setelah enam bulan sampai satu tahun kemudian, dan bisa bertahan hidup sampai 5-10 tahun.

1. **Wuchereria Bancrofti**

Wuchereria bancrofti merupakan agen nematoda parasit penyebab filariasis limfatik paling umum di seluruh dunia. Spesies cacing filaria ini ditularkan ke manusia melalui gigitan nyamuk yang terinfeksi, terutama nyamuk *Culex*, *Anopheles*, dan *Aedes*.



Gambar 9.2. Mikrofilaria *W. Bancrofti* Dalam Sediaan Darah Tebal Dengan Pewarnaan Giemsa

Perkembangan *W. bancrofti* dimulai dari fase larva yang terdiri dari larva stadium satu sampai dengan stadium tiga, untuk kemudian menjadi mikrofilaria. Mikrofilaria aktif

di dalam aliran darah, dan memiliki periodisitas nokturnal, dimana pada saat malam hari akan dapat terlihat dalam jumlah banyak di dalam darah perifer, kecuali pada daerah kepulauan Pasifik yang dilaporkan tidak memiliki periodisitas nokturnal.

Mikrofilaria akan berkembang menjadi cacing dewasa (makrofilaria). Ukuran cacing jantan dewasa *W. bancrofti* bisa mencapai 40 mm panjangnya, sedangkan ukuran panjang cacing betina dewasa berkisar antara 80 – 100 mm.

Masa perkembangan larva satu sampai menjadi larva tiga pada *W. bancrofti* kurang lebih 10 - 14 hari, dan membutuhkan waktu kurang lebih sembilan bulan untuk perkembangan dari larva stadium tiga sampai menjadi dewasa dan menghasilkan mikrofilaria.

2. *Brugia Malayi*

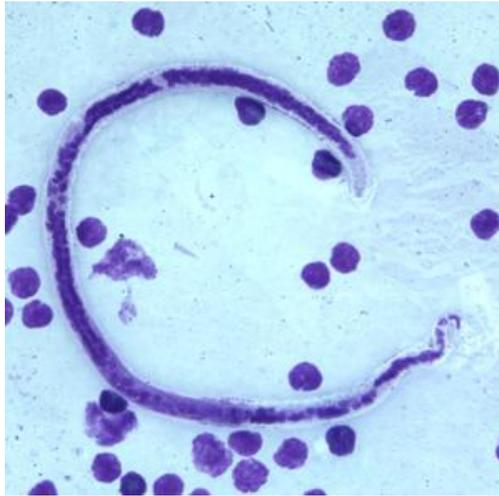
Seperti *W. bancrofti*, *B. malayi* memiliki tahap larva satu sampai tiga. Perkembangan dari larva satu menjadi larva tiga pada *B. malayi* membutuhkan waktu 7 - 10 hari, dan perkembangan dari larva stadium tiga menjadi cacing dewasa dan menghasilkan mikrofilaria membutuhkan waktu selama kurang lebih tiga bulan.



Gambar 9.3. Mikrofilaria *B. Malayi* Dalam Sediaan Darah Tebal Dengan Pewarnaan Giemsa

3. *Brugia Timori*

B. timori mirip dengan *B. malayi*, letak perbedaannya adalah *B. timori* memiliki bagian kepala yang lebih panjang daripada *B. malayi*, dan selubung pada *B. timori* tidak dapat diwarnai dengan pewarnaan Giemsa.



Gambar 9.4. Mikrofilaria *B. Timori* Pada Sediaan Darah Tebal Dengan Pewarnaan Giemsa.

C. Patogenesis

Seseorang dapat terinfeksi oleh mikroorganisme ini pada saat nyamuk yang infeksi, yang berarti nyamuk yang mengandung larva stadium III filaria, menghisap darah. Larva III tersebut akan berubah menjadi cacing filaria dewasa di dalam pembuluh limfe. Cacing dewasa akan merangsang respon imun yaitu reaksi inflamasi limfatik. Limfangitis dan limfadenitis merupakan reaksi alergi dari orang tersebut terhadap sekresi cacing atau antigen yang dilepaskan dari filaria yang mati secara berkala sehingga serangan demam dapat terjadi berulang atau kambuhan.

Manifestasi penyakit seperti edema ekstremitas atau elephantiasis tidak selalu terjadi walau seseorang terinfeksi oleh cacing ini. Hal tersebut dikarenakan edema ekstremitas terjadi bukan diakibatkan dari sumbatan pembuluh darah limfe

melainkan akibat dari terjadinya kerusakan secara ireversibel pada pembuluh limfe. Jika cacing dewasa mati, maka selain pembusukan cacing tersebut, bakteri *Wolbachia* yang bersimbiosis di dalam tubuh cacing akan keluar dan menyebabkan peradangan lokal sehingga terjadi inflamasi pembuluh limfe atau limfadenitis, semakin lama kerusakan tersebut semakin luas dan menjadi ireversibel sehingga kerusakan akan terus terjadi walau cacing sudah tidak ada lagi di dalam tubuh.

Penularan penyakit filariasis limfatik ini dapat terjadi apabila terdapat sumber penularan yaitu manusia yang terinfeksi mikrofilaria, dan adanya vektor yaitu nyamuk yang menularkan. Faktor lingkungan yang mendukung terjadinya penularan pun harus diperhatikan, yaitu lingkungan yang endemik elephantiasis, lingkungan yang tingkat kebersihannya buruk, atau tinggal di lingkungan yang banyak nyamuk. Gigitan nyamuk berulang selama beberapa bulan atau tahun, tinggal lama di daerah tropis atau subtropis, merupakan beberapa faktor yang meningkatkan resiko seseorang untuk terkena penyakit ini.

D. Manifestasi Klinis

Filariasis limfatik memiliki banyak kemungkinan bentuk manifestasi klinis. Ada orang yang memiliki mikrofilaria di dalam darahnya tetapi tidak menunjukkan manifestasi klinis apapun sampai seumur hidup. Secara umum manifestasi klinis filariasis limfatik dapat dibagi menjadi dua bagian, yaitu kondisi yang berhubungan dengan mikrofilaremia dalam sirkulasi darah, dan penyakit dengan gangguan serta kerusakan jaringan limfatik yang bermakna. Selain itu manifestasi klinis ini dibagi menjadi akut dan kronik.

Pada akut, manifestasi klinis filariasis limfatik yang bisa terlihat adalah adanya tanda-tanda adenolimfangitis, yaitu adanya demam, pembengkakan lunak pada kelenjar getah bening regional. Yang paling sering terkena adalah kelenjar getah bening inguinalis dan aksila. Biasanya penderita akan

mengeluarkan gejala infeksi sistemik berulang, seperti demam dan malaise. Kelenjar getah bening pada awalnya teraba lunak, kemudian mulai timbul keluhan nyeri disertai bengkak dan peningkatan suhu. Timbul abses yang akan mengeluarkan nanah. Adenolimfangitis ini akan berakhir setelah 4-8 hari. Pada awalnya pembengkakan yang mengikuti adenolimfangitis bersifat reversibel, tetapi sesuai dengan berjalannya waktu pembengkakan ini akan disertai dengan kulit yang menjadi semakin tebal dan tidak elastis lagi.

Serangan akut dapat terjadi melalui dua mekanisme. Mekanisme yang pertama adalah adeno limfangitis filarial akut, yang merupakan peradangan terkait respon imun terhadap filaria yang mati. Mekanisme kedua disebut dengan istilah dermato limfangitis akut, dimana terbentuk kelainan kulit akibat adanya peradangan pada jaringan kulit atau bawah kulit disertai dengan limfangitis dan limfadenitis setempat, yang bisa saja tidak menunjukkan pembengkakan pada tungkai yang terkena, dan dapat memperlihatkan tanda-tanda peradangan seperti demam dan menggigil. Manifestasi klinis ini dikaitkan dengan adanya superinfeksi akibat bakteri atau jamur pada tungkai yang terkena, yang timbul akibat tidak berfungsinya sistem limfatik sebagai pertahanan tubuh pada tungkai yang terdampak.

Filariasis limfatik kronis terjadi bertahun-tahun setelah infeksi pertama. Perkembangan limfoedema menjadi *elephantiasis* paling umum terjadi pada tungkai, tetapi selain tungkai bisa juga mengenai lengan, skrotum atau penis pada pria, ataupun vulva pada wanita. Infeksi *W. bancrofti* pada pria akan sering mempengaruhi sistem limfatik saluran urogenital, yang akan mengakibatkan peradangan pada funiculus spermaticus (disebut dengan funiculitis), peradangan pada epididymis (disebut dengan epididymitis) dan / atau peradangan pada salah satu atau kedua testis (disebut orchitis). Pada infeksi *Brugia*, bagian tubuh yang paling sering terkena adalah tungkai bawah dan lengan bawah, daerah kelamin tidak terkena seperti pada infeksi akibat *W. bancrofti*.

Perubahan yang terjadi pada filariasis limfatik kronis adalah adanya proliferasi jaringan endotel dan jaringan ikat dengan jaringan limfatik. Hal ini akan memicu terjadinya pelebaran atau dilatasi limfatik, yang akan mengarah pada penurunan fungsi dan gangguan pada sistem limfatik, sehingga akan menyebabkan terjadinya limfedema. Selanjutnya akan terjadi pembengkakan otot, juga hiperpigmentasi kulit yang akan mengakibatkan kulit pada area terdampak akan terlihat lebih gelap, dan hiperkeratosis atau pengerasan kulit. Tonjolan-tonjolan seperti kutil juga dapat timbul pada kulit anggota tubuh yang terkena, dan bisa juga terbentuk lipatan kulit yang berlebih dan retakan pada kulit. Hal ini akan menjadi jalan masuk bagi mikroorganisme ke dalam tubuh.

Infeksi filaria dapat menimbulkan sindroma eosinofilia pulmonal tropikal (*tropical pulmonary eosinophilia syndrome*). Sindroma ini terjadi karena paru-paru menjadi hipersensitif (hiperresponsif) sebagai reaksi adanya mikrofilaria yang terperangkap di dalam jaringan paru. Gambaran laboratorium dari kondisi ini adalah adanya eosinofilia (meningkatnya eosinofil dalam darah), yang disertai dengan peningkatan immunoglobulin E (Ig E) dan adanya antibodi antifilarial. Kondisi ini merupakan kondisi yang khas pada penderita di Asia.

Diperlukan upaya yang maksimal serta dukungan semua pihak, baik pemerintah, sektor kesehatan maupun masyarakat untuk dapat mensukseskan program eliminasi filariasis tahun 2030 yang dicanangkan oleh WHO.

DAFTAR PUSTAKA

CDC (2021) *Parasites – Lymphatic Filariasis*

Jaiprakash N. Sangshetti, Devanand B. Shinde, Abhishek Kulkarni and Rohidas Arote (2017) *Two Decades of Antifilarial Drug Discovery: A Review*. RSC Advances

Kementerian Kesehatan Direktorat Jenderal Pelayanan Kesehatan (2022) *Penyakit Kaki Gajah*. yankes.kemkes.go.id

Kosum Chansiri and Supatra Areekit (2015) *Brugia*. In: *Molecular Detection of Human Parasitic Pathogens*. Edited by Dongyou Liu. Florida: CRC Press.

Subash Babu and Thomas B. Nutman (2012) *Immunopathogenesis of lymphatic filarial disease*. *Semin Immunopathol* 34(6):847-861

Thomas B. Nutman, MD (2013) *Insights into the Pathogenesis of Disease in Human Lymphatic Filariasis*. *Lymphat Res Biol*. 11(3): 144-148

World Health Organization (2023) *Lymphatic Filariasis*

BAB 10

DAMPAK FILARIASIS DALAM KESEHATAN MANUSIA

apt. Imrawati, S.Si., M.Si

A. Pendahuluan

Lymphatic filariasis (LF) adalah masalah kesehatan masyarakat dan sosioekonomi yang penting di seluruh dunia. Ini telah dinobatkan sebagai penyebab utama kedua dari cacat permanen (WHO, 1995). Dari manifestasi penyakit yang terkait dengan LF, yang paling mengganggu adalah limfedema, bentuk penyakit kaki gajah *elefantiasis* yang sudah lanjut, hidrokela dan episode inflamasi akut yang disebut dermatolymphangioadenitis (ADLA) yang disebabkan oleh infeksi sekunder jaringan limfa oedematous. Fungsi fisik dan sosial serta kesejahteraan psikologis pasien dengan limfedema dan elephantiasis secara signifikan terganggu karena rasa sakit dan ketidaknyamanan, mobilitas terbatas, stigma sosial, perasaan malu dan tekanan emosional yang menyertai manifestasi gambaran kronis ini. Penderita penyakit stadium lanjut dapat kehilangan sumber mata pencaharian hidup mereka karena cacat yang terkait atau stigma sosial (Chandrasena et al., 2018).

Episode ADLA sangat menyakitkan dan melumpuhkan, menimbulkan beban keuangan yang signifikan dalam bentuk biaya langsung dan tidak langsung yang dikaitkan dengan pengobatan dan kehilangan pendapatan. Diperkirakan bahwa secara global, 120–129 juta orang terinfeksi dengan LF dan dari ini, sekitar 40 juta memiliki penyakit terbuka, yang menyumbang kepada 5,9 juta tahun *Disability Adjusted Life Years*

(DALY's), dengan hilangnya produktivitas dan stigma sosial yang bersamaan. Oleh karena itu, LF telah diidentifikasi sebagai masalah kesehatan masyarakat utama dan ditargetkan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) untuk dihilangkan pada tahun 2020 (Chandrasena et al., 2018).

B. Pengertian Filariasis

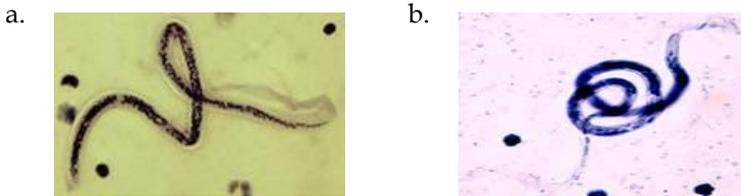
Penyakit Kaki Gajah (Filariasis limfatik) yang selanjutnya disebut Filariasis adalah penyakit menular menahun yang disebabkan oleh cacing *Filaria sp* yang menyerang saluran dan kelenjar getah bening (PERMENKES RI NO 94, 2014).

Filariasis merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh cacing *Filaria sp*. Hal ini terjadi karena menyerang pembuluh limfe dan kelenjar getah bening. Manifestasi klinis terdiri atas gejala akut (limfadenitis, limfangitis, limfangitis adenoma, demam, nyeri kepala, abses) dan gejala kronik (limfedema, limfoskrotal, emfisema, hidrokel). Diperkirakan 1,1 miliar orang terkena penyakit ini, terutama di daerah tropis seperti Indonesia dan beberapa daerah subtropis. Di Indonesia, filariasis paling sering disebabkan oleh tiga spesies: *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, dan *Brugia timori*. Jumlah kasus yang dilaporkan meningkat dari 6.571 pada tahun 2002 menjadi 14.932 pada tahun 2014. Penularan filariasis bergantung pada lima sumber utama infeksi: reservoir (manusia dan hewan), parasit (nematoda), vektor (nyamuk), dan inang (manusia yang renta) dan lingkungan hidup (fisik, biologi, ekonomi, sosial budaya) (Mutiarra and Anindita, 2016).

C. Epidemiologi Filariasis

Filariasis adalah penyakit parasit yang disebabkan oleh cacing mikroskopis berbentuk benang (CDC, 2021) . Penyakit ini ditularkan ke manusia melalui nyamuk pembawa parasit filaria. Ada tiga jenis cacing filaria yang menyebabkan filariasis limfatik: *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, dan *Brugia timori*. Mayoritas infeksi tidak menunjukkan gejala, tidak menunjukkan tanda-tanda infeksi eksternal dan berkontribusi terhadap

penularan parasit. Infeksi tanpa gejala ini masih menyebabkan kerusakan pada sistem limfatik dan ginjal serta mengubah sistem kekebalan tubuh (WHO, 2023).



Gambar 10.1. a. *Wuchereria Bancrofti* (CDC Photo) b. *Brugia Malayi* (CDC Photo)



Gambar 10.2. *Brugia timori* ((PERMENKES RI NO 94, 2014)

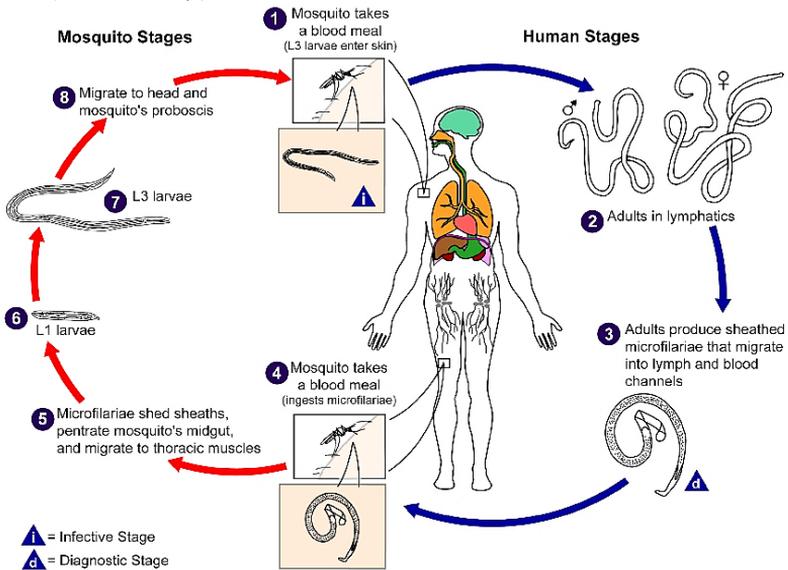
Tabel 10.1. Jenis Mikrofilaria yang Terdapat di Indonesia Spesimen Darah Tepi Dengan Pewarnaan Giemsa (PERMENKES RI NO 94, 2014)

No	<u>Morfologi/ Karakteristik</u>	<u>W. bancrofti</u>	<u>B. malayi</u>	<u>B. timori</u>
1	<u>Gambaran umum dalam sedian darah</u>	<u>Melengkung mulus</u>	<u>Melengkung Kaku dan patah</u>	<u>Melengkung Kaku dan patah</u>
2	<u>Perbandingan lebar dan panjang ruang kepala</u>	1:1	1:2	1:3
3	<u>Warna sarung</u>	Tidak <u>berwarna</u>	Merah <u>muda</u>	Tidak <u>berwarna</u>
4	<u>Ukuran Panjang (µm)</u>	240 - 300	175 - 230	265 - 325
5	<u>Inti badan</u>	<u>Halus, tersusun rapi</u>	<u>Kasar, berkelompok</u>	<u>Kasar, Berkelompok</u>
6	<u>Jumlah inti di ujung ekor</u>	0	2	2
7	<u>Gambaran ujung ekor</u>	<u>Seperti pita ke arah ujung</u>	<u>Ujung agak tumpul</u>	<u>Ujung agak tumpul</u>

Filariasis limfatik yang berkembang menjadi penyakit kronis akan menyebabkan limfedema (pembengkakan jaringan) atau penyakit kaki gajah (penebalan kulit/jaringan) pada anggota badan dan hidrokela (pembengkakan skrotum). Keterlibatan payudara dan alat kelamin sering terjadi. Kelainan fisik seperti ini seringkali menimbulkan stigma sosial dan kesehatan mental yang tidak optimal, hilangnya peluang pendapatan, dan peningkatan biaya pengobatan bagi pasien dan perawatnya. Beban sosio-ekonomi akibat isolasi dan kemiskinan sangat besar. Episode peradangan lokal akut yang melibatkan kulit, kelenjar getah bening, dan pembuluh limfatik sering kali menyertai limfedema kronis atau penyakit kaki gajah. Beberapa diantaranya disebabkan oleh respon imun tubuh terhadap parasit. Sebagian besar disebabkan oleh infeksi bakteri sekunder pada kulit, dimana pertahanan normal telah hilang sebagian karena kerusakan pada sistem limfatik yang mendasarinya. Serangan akut ini melemahkan, dapat berlangsung lama dan merupakan penyebab utama hilangnya mata pencaharian penderita filariasis limfatik (WHO, 2023).

Filariasis

(*Wuchereria bancrofti*)



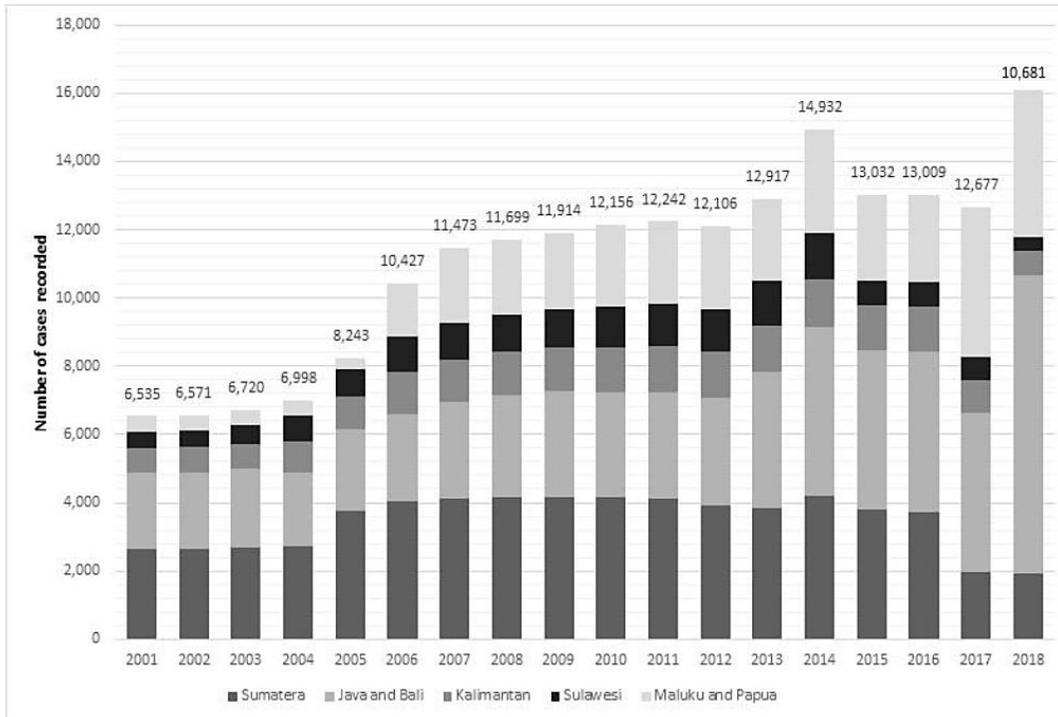
Gambar 10.3. Siklus Hidup *Wuchereria bancrofti*, Parasit Penyebab Filariasis (Wikipedia, 2023)

Tabel 10.2. Distribusi Spesies Cacing Filaria dan Nyamuk Penularnya di Indonesia (PERMENKES RI NO 94, 2014)

NO	Propinsi	Spesies Cacing Filaria	Spesies Vektor
1	Aceh	<i>W. bancrofti</i> , <i>B. Malavi</i>	<i>Cx. quinquefasciatus</i> , <i>Ma. uniformis</i> , <i>Ma. Indiana</i>
2	Sumatera Utara	<i>B. malavi</i>	<i>Ma. Uniformis</i>
3	Riau	<i>B. malavi</i> , <i>W. Bancrofti</i>	<i>Ma. uniformis</i> , <i>Ma. dives</i> , <i>Ma. bonneae</i> , <i>An. Nigerrimus</i>
4	Sumatera Barat	<i>B. malavi</i>	<i>Mansonia spp.</i> , <i>An. Nigerrimus</i>
5	Jambi	<i>B. malavi</i> , <i>W. Bancrofti</i>	<i>Ma. uniformis</i> , <i>Ma. Indiana</i> , <i>Ma. annulifera</i>
6	Bengkulu	<i>B. malavi</i>	<i>Ma. uniformis</i> , <i>Ma. annulata</i> , <i>Ma. dives</i> , <i>Ma. Bonneae</i>
7	Sumatera Selatan	<i>B. malavi</i>	<i>Ma. uniformis</i> , <i>An. Nigerrimus</i>
8	Lampung	<i>B. malavi</i>	<i>Ma. uniformis</i>
9	DKI Jakarta	<i>W. Bancrofti</i>	<i>Cx. quinquefasciatus</i>
10	Jawa Barat	<i>B. malavi</i> , <i>W. Bancrofti</i>	<i>Cx. quinquefasciatus</i> , <i>Ma. Indiana</i>

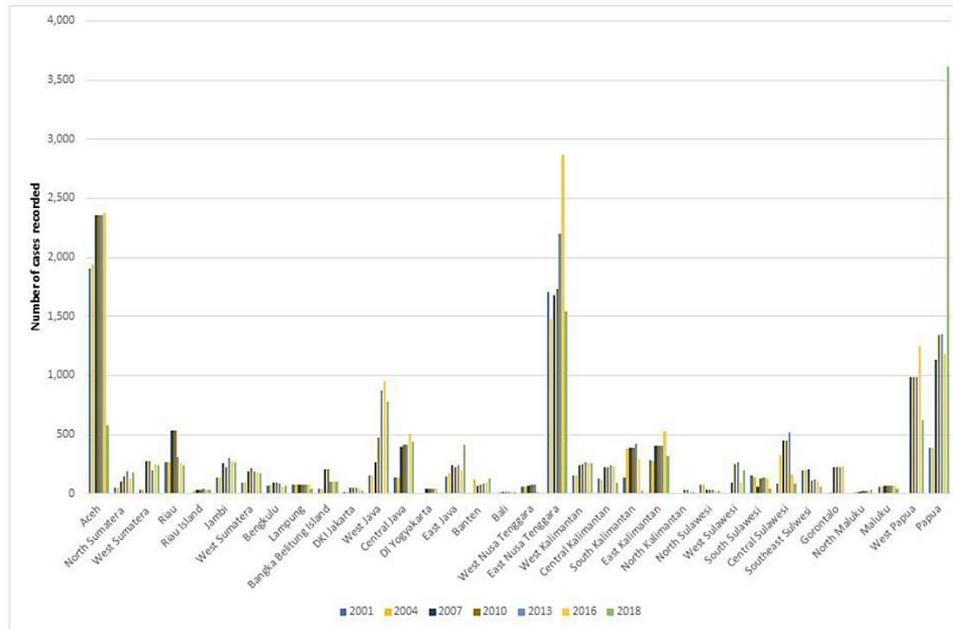
11	Jawa Tengah	<i>B. malavi</i> , <i>W. Bancrofti</i>	<i>Ma. uniformis</i> , <i>Cx. Quinquefasciatus</i>
12	Kalimantan Barat	<i>B. malavi</i>	<i>Ma. uniformis</i> , <i>An. Nigerrimus</i>
13	Kalimantan Tengah	<i>B. malavi</i>	<i>Ma. uniformis</i> , <i>An. Nigerrimus</i>
14	Kalimantan Selatan	<i>B. malavi</i>	<i>Ma. uniformis</i> , <i>Ma. annulifera</i> , <i>Ma. annulata</i> , <i>Ma. Indiana</i> , <i>Ma. bonnea</i> , <i>Ma. dives</i> , <i>An. nigerrimus</i> .
15	Kalimantan Timur	<i>B. malavi</i>	<i>Ma. bonnea</i> , <i>Ma. uniformis</i> , <i>Ma. Dives</i>
16	NTB	<i>W. Bancrofti</i>	<i>An. Subpictus</i>
17	NTT	<i>B. timori</i> , <i>W. Bancrofti</i>	<i>n. barbirostris</i> , <i>An. subpictus</i> , <i>An. aconitus</i> , <i>An. Vagus</i>
18	Sulawesi Selatan	<i>B. malavi</i>	<i>An. barbirostris</i> , <i>An. dives</i> , <i>Ma. uniformis</i> , <i>Ma. Annulifera</i>
19	Sulawesi Tengah	<i>B. malavi</i> , <i>W. Bancrofti</i>	<i>An. Barbirostris</i>
20	Sulawesi Tenggara	<i>B. malavi</i> , <i>W. Bancrofti</i>	<i>Ma. uniformis</i> , <i>Ma. Indiana</i> , <i>Ma. dives</i> , <i>An. aconitus</i> , <i>An. barbirostris</i> , <i>An. nigerrimus</i> , <i>Cx. annulirostris</i> , <i>An. maculatus</i> , <i>Cx. Whitmorei</i>
21	Sulawesi Utara	<i>B. malavi</i>	<i>An. Barbirostris</i>
22	Maluku	<i>B. malavi</i>	<i>Ma. Uniformis</i>
23	Papua	<i>W. Bancrofti</i>	<i>An. farauti</i> , <i>An. koliensis</i> , <i>An. punctulatus</i> , <i>An. bancrofti</i> , <i>Cs. annulirostris</i> , <i>Cx. tritaeniorhynchus</i> , <i>Cx. quinquefasciatus</i> , <i>Ae. kochi</i> , <i>Ar. subaltabus</i> , <i>Ma. uniformis</i>

Pada tahun 2018, total kasus LF yang terkonfirmasi di Indonesia mencapai 10.681 kasus. Jumlah absolutnya meningkat hampir dua kali lipat dalam 18 tahun terakhir, dibandingkan dengan 6.535 kasus baru yang dikonfirmasi pada tahun 2001 (Gambar 10.4). Jumlah kasus tertinggi terjadi pada tahun 2014, dimana 14.932 orang Indonesia terkonfirmasi terjangkit penyakit tersebut. Terbukti bahwa Pulau Sumatera, Jawa, dan Bali secara konsisten memberikan kontribusi lebih dari 50% dan hingga 74% dari total keseluruhan kasus nasional. Di sisi lain, Sulawesi tetap menyumbang jumlah kasus terendah secara nasional (Aisyah et al., 2022)



Gambar 10.4. Jumlah Kasus Filariasis Limfatik Kronis di Indonesia Tahun 2001 – 2018 (Aisyah et al., 2022)

Untuk mengetahui perubahan jumlah kasus LF di setiap provinsi selama periode 18 tahun dengan rincian geografis yang lebih tinggi, jumlah absolut kasus baru yang terkonfirmasi disajikan dalam interval tiga tahunan (Gambar 10.4; tahun yang ditampilkan: 2001, 2004, 2007, 2010, 2013, 2016 dan 2018). Jumlah kasus LF absolut tertinggi berasal dari Aceh (total 37.174 kasus dalam kurun waktu 18 tahun), diikuti oleh Nusa Tenggara Timur (35.552 kasus), Papua (21.737 kasus) dan Papua Barat (13.638 kasus). Pada tahun 2018, Papua menunjukkan jumlah kasus tertinggi di Indonesia (3615/10,681 kasus), menyumbang 34% kasus nasional, diikuti oleh Nusa Tenggara Timur (14%, 1542/10,681 kasus) dan Jawa Barat (7%, 781/ 10.681 kasus) (Aisyah et al., 2022).



Gambar 10.5. Jumlah Kasus Filariasis Limfatik Kronis di 34 Provinsi Tahun 2001, 2004, 2007, 2010, 2013, 2016 dan 2018 (Aisyah et al., 2022)

D. Penatalaksanaan Pengobatan

Pengobatan spesifik penyakit filariasis dengan pemberian Dietilkarbamazin (DEC) 6 mg/Kg BB/hari selama 12 hari (Mutiara and Anindita, 2016).

Program Global untuk Menghilangkan LF (*Global Program for Eliminating LF = GPELF*) yang diluncurkan pada tahun 2000, terdiri dari dua komponen utama : *Mass Drug Administration* (MDA) untuk menghentikan penyebaran infeksi dan *Morbidity Management and Disability Prevention* (MMDP) untuk menangani penyakit kronis. MDA untuk LF melibatkan penyediaan obat dengan dosis gabungan setiap tahun {diethylcarbamazine citrate (DEC) + albendazol (rejimen lama) +ivermectin (terapi rangkap tiga baru) atau di daerah yang juga endemis onchocerciasis, ivermectin + albendazole} kepada semua orang yang memenuhi syarat yang tinggal di daerah endemik, selama minimal 5 tahun. MMDP melibatkan paket dasar pelayanan kesehatan yang direkomendasikan untuk meringankan penderitaan dan mencegah perkembangan penyakit lebih lanjut (Chandrasena et al., 2018)

Pemberian Obat Pencegahan Secara Massal (POPM) Filariasis adalah pemberian obat yang dilakukan untuk mematikan mikrofilaria secara serentak kepada semua penduduk sasaran di wilayah endemis Filariasis (PERMENKES RI NO 94, 2014).

POPM Filariasis tidak dilakukan atau ditunda pemberiannya terhadap (PERMENKES RI NO 94, 2014):

1. Ibu hamil;
2. Penderita gangguan fungsi ginjal;
3. Penderita gangguan fungsi hati;
4. Penderita epilepsi;
5. Penderita penyakit jantung dan pembuluh darah;
6. Penduduk yang sedang sakit berat;
7. Penderita filariasis klinis kronis sedang mengalami serangan akut; dan/atau
8. Anak dengan marasmus atau kwashiorkor.

E. Dampak Filariasis dalam Kesehatan Manusia

Filariasis dapat menimbulkan berbagai dampak pada individu dan masyarakat. Berikut beberapa dampak penyakit filariasis: Gangguan sistem limfatik:

1. Filariasis merusak sistem limfatik dan dapat menyebabkan pembesaran abnormal pada bagian tubuh, menyebabkan nyeri, cacat parah, dan kelainan bentuk (WHO, 2023).
2. Kondisi kronis: Infeksi filariasis meliputi kondisi tanpa gejala, akut dan kronis. Mayoritas infeksi tidak menunjukkan gejala, tidak menunjukkan tanda-tanda infeksi eksternal dan berkontribusi terhadap penularan parasit. Infeksi tanpa gejala ini merusak sistem limfatik, ginjal dan melemahkan sistem kekebalan tubuh. Filariasis dapat berkembang menjadi kondisi kronis seperti limfedema atau kaki gajah. Tidak ada obat yang dapat menyembuhkan namun dapat dikontrol dan dikurangi gejalanya (WHO, 2023).
3. Disabilitas: Filariasis adalah penyebab utama kecacatan permanen di seluruh dunia, dan orang-orang yang terdampak sering kali tidak dapat bekerja karena kecacatan mereka, sehingga merugikan keluarga dan komunitas mereka (Newman and Juergens, 2023).
4. Beban ekonomi: Filariasis dapat menimbulkan beban ekonomi pada individu dan masyarakat karena biaya pengobatan, hilangnya produktivitas, dan kecacatan (Newman and Juergens, 2023).
5. Faktor lingkungan: Filariasis dipicu oleh kondisi lingkungan fisik meliputi iklim, keadaan geografis, struktur geologi, dll. Faktor lingkungan fisik seperti suhu, curah hujan, dan kelembaban menunjukkan adanya korelasi dengan kasus filariasis (Aisyah et al., 2022).
6. Dampak Psikososial: Filariasis dapat menimbulkan dampak psikososial pada individu, antara lain perasaan malu, stigma, dan isolasi sosial (Reasoa et al., 2020).

F. Kesimpulan

Upaya pencegahan penyakit filariasis antara lain melalui edukasi, penyemprotan, penggunaan residu pestisida, pemasangan *wire mesh*, tidur dengan kelambu, penggunaan salep anti nyamuk (repelan), dan pembersihan tempat perkembangbiakan nyamuk (Mutiara and Anindita, 2016).

DAFTAR PUSTAKA

- Aisyah, D.N., Kozlakidis, Z., Diva, H., Trimizi, S.N., Sianipar, L.R., Wijayanti, E., Avicena, A.M., Adisasmito, W., 2022. The Spatial-Temporal Distribution of Chronic Lymphatic Filariasis in Indonesia: A 18-Year Registry-Based Analysis. *Microbiol Res* 2022 13 681–690
<https://doi.org/10.1016/j.micres.2022.13040049>.
- Chandrasena, N., Premaratna, R., Gunaratna, Indeewarie.E., De Silva, N.R., 2018. Morbidity management and disability prevention for lymphatic filariasis in Sri Lanka: Current status and future prospects. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 12, e0006472. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006472>
- Filariasis, 2023. . Wikipedia.
- Filariasis: Lymphatic Filariasis, Symptoms, Treatment [WWW Document], n.d. . Clevel. Clin. URL <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/21925-filariasis> (accessed 10.16.23).
- Lymphatic filariasis [WWW Document], n.d. URL <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lymphatic-filariasis> (accessed 10.16.23).
- Mutiara, H., Anindita, A., 2016. Filariasis: Pencegahan Terkait Faktor Risiko. *J. Major.* 5, 11–16.
- Newman, T.E., Juergens, A.L., 2023. Filariasis, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- WHO., 1995. The World health report : 1995 : bridging the gaps. World Health Organization.
- PERMENKES RI NO 94 2014.pdf, n.d.
- CDC, 2021. CDC - Lymphatic Filariasis - Epidemiology & Risk Factors [WWW Document]. URL <https://www.cdc.gov/parasites/lymphaticfilariasis/epi.html> (accessed 10.16.23).

Reaso, M.S., Ranimpi, Y.Y., Kurniasari, R.R.M.D., Fretes, F. de, 2020. Respons psikososial dan kesejahteraan psikologis pasien filariasis di Kota Ambon. *J. Psikol. Ulayat* 7, 24-37. <https://doi.org/10.24854/jpu98>

BAB 11

WUCHERERIA BRANCOFTI

Novita Sari, S.Si., M.Sc

A. Taksonomi dan Pengertian *Wuchereria bancrofti*

Urutan tingkatan takson *Wuchereria bancrofti* yaitu:

- Kingdom : Animalia
- Filum : Nematoda
- Kelas : Secernentea
- Ordo : Spirurida
- Famili : Onchocercidae
- Genus : *Wuchereria*
- Spesies : *Wuchereria bancrofti*
- Sumber : <https://medlab.id/wuchereria-bancrofti/>



Sumber: http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/ImageLibrary/Filariasis_il.htm

Gambar 11.1. *Wuchereria Bancrofti* Pada Sediaan Darah Tebal Dengan Pewarna Glem

Wuchereria bancrofti merupakan salah satu nematoda jaringan, parasit penyebab *Lymphatic Filariasis* (LF) dari kelompok *Neglected Tropical Disease* (NTD) atau biasa dikenal dengan istilah penyakit kaki gajah. Cacing filaria dewasa tinggal di sistem limfa (limfatik) yaitu jaringan pembuluh yang berfungsi untuk menyangga dan menjaga keseimbangan cairan antara darah dan jaringan otot yang merupakan komponen esensial dari sistem kekebalan tubuh. Cacing dewasa menghasilkan mikrofilaria yang secara periodik berada pada sistem darah perifer (Christiana *et al.*, 2021).

Penyebaran cacing ini kosmopolit terutama di daerah tropis dan sub tropis. Insidensi tinggi terjadi di daerah sekitar pantai dan kota besar, karena hal ini berhubungan dengan kebiasaan intermediate host / hospes perantara (nyamuk). *Wuchereria bancrofti* mempunyai nama lain *Filaria bancrofti*, *Filaria sanguinis hominis*, *Filaria sanguinis*, *Filaria nocturna*, dan *Filaria pasifica*. Penyakit filaria merupakan penyakit parasit yang penyebarannya tidak merata, melainkan terkonsentrasi di beberapa kantong-kantong wilayah tertentu. Dataran pulau sumatra serta sebagian wilayah Jawa dan Bali menjadi kawasan yang dari tahun ke tahun langganan terinfeksi penyakit ini (Ambarita *et al.*, 2014; Small, Tisch and Zimmerman, 2014; Christiana *et al.*, 2021).

B. Morfologi *Wuchereria bancrofti*

Morfologi cacing *Wuchereria bancrofti* terbagi menjadi beberapa berdasarkan morfologi di setiap stadium hidupnya, yaitu:

1. Larva stadium I panjangnya kurang lebih 147 mikron, bentuknya seperti sosis, ekornya panjang dan lancip.
2. Larva stadium II panjangnya kurang lebih 450 mikron, bentuknya lebih gemuk dan lebih panjang daripada bentuk stadium I, ekornya pendek seperti kerucut.
3. Larva stadium III panjangnya kurang lebih 1200 mikron, bentuknya langsing, pada ekor terdapat 3 buah papil.

4. Mikrofilaria panjangnya kurang lebih 250 mikron, bersarang pucat (pewarnaan haematoxylin), lekuk badan halus, panjang ruang kepala sama dengan lebarnya, inti halus dan teratur, tidak ada inti tambahan.
5. Cacing dewasa (makrofilaria) halus panjang seperti benang, warna putih kekuningan, mempunyai panjang sekitar dua spikulum yang tidak sama panjang. Cacing jantan panjangnya kurang lebih 40 mm, ekornya melingkar, mempunyai 2 spikula. Cacing betina panjangnya kurang lebih 65-100 mm, ekor lurus berujung tumpul. Cacing dewasa hidup dalam saluran dan kelenjar limfe (limfatik), tidak ada hewan yang bertindak sebagai reservoir. Larva filaria atau yang biasa disebut mikrofilaria mudah ditemukan dalam darah perifer atau darah tepi pada malam hari, yang mempunyai panjang sampai 300 mikron dan lebar 8 mikro, mempunyai selubung hialin dengan inti sel somatik berbentuk granul yang tersusun tidak mencapai ujung ekor (Charleston, Carolina and Rica, 1930; Fontes, 2020).



(a)

(b)

Gambar 11.2. Wuchereria bancrofti (a) Betina (b) Jantan

Sumber: <http://xyala.cap.ed.ac.uk/research/nematodes/fgn/pnb/wuchban.html>

Perbedaan karakteristik *Wuchereria bancrofti* jantan dan betina terangkum dalam Tabel 11.1.

Tabel 11.1. Perbedaan Karakteristik *Wuchereria bancrofti* (Charleston, Carolina and Rica, 1930; Pan, 2015)

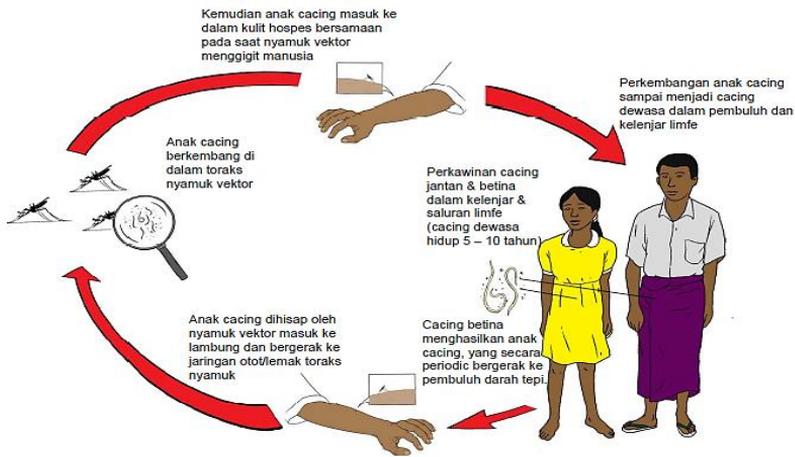
Karakter	Jantan	Betina
Bentuk	Lebih kecil dan lebih tipis dibandingkan betina dewasa	Lebih panjang dan lebih besar dibandingkan jantan dewasa
Panjang	2,5-4,0 cm	5-10 cm
Lebar ujung posterior	100 μ m	100-200 μ m
Lubang pada ujung posterior	Kloaka (Terdiri atas lubang saluran reproduksi dan pencernaan)	Anus (lubang sistem pencernaan) Saluran reproduksi memiliki lubang tersendiri
Lubang reproduksi (Gonopore)	Kloaka	Lubang vulva berada sepertiga bagian tubuh, di bagian ventral
Sensori papila	15 pasang pada bagian ujung anal; 11 pasang pada pre-anal dan 4 pasang pada post-anal	Tidak ada

C. Siklus Hidup *Wuchereria bancrofti*

Pada siklus hidupnya, *Wuchereria bancrofti* melalui beberapa stadium.(Charleston, Carolina and Rica, 1930; Nutman, 2013; Nasution, Adhiyanto and Indahwati, 2018; Christiana *et al.*, 2021)

1. Tahap Perkembangan dalam Tubuh Nyamuk (Vektor)
 - a. Saat nyamuk (vektor) menghisap darah penderita (mikrofilaria) beberapa mikrofilaria ikut terhisap bersama darah dan masuk ke dalam lambung nyamuk.

- b. Beberapa saat setelah berada di dalam lambung nyamuk, mikrofilaria melepas selubung, kemudian menerobos dinding lambung menuju ke rongga badan dan selanjutnya ke jaringan otot thoraks.
 - c. Di dalam jaringan otot thoraks, larva stadium I (L1) berkembang menjadi bentuk larva stadium II (L2) dan selanjutnya berkembang menjadi larva stadium III (L3) yang infeksi.
 - d. Waktu untuk perkembangan dari L1 menjadi L3 (masa inkubasi ekstrinsik) untuk *W. Bancrofti* antara 10-14 hari, *B. Malayi* dan *B. Timori* 7-10 hari.
 - e. L3 bergerak menuju proboscis (alat tusuk) nyamuk dan dipindahkan ke manusia pada saat nyamuk menggigit.
 - f. Mikrofilaria di dalam tubuh nyamuk hanya mengalami perubahan bentuk dan tidak berkembangbiak (Cyclicodevelopmental) sehingga diperlukan gigitan berulang kali untuk terjadinya infeksi.
2. Tahap Perkembangan dalam Tubuh Manusia dan Hewan Perantara (Hospes Reservoir)
- a. Di dalam tubuh manusia L3 akan menuju sistem limfe dan selanjutnya tumbuh menjadi cacing dewasa jantan atau betina.
 - b. Memulai kopulasi, cacing betina menghasilkan mikrofilaria yang beredar dalam darah. Secara periodik seekor cacing filaria betina akan mengeluarkan sekitar 50.000 larva setiap hari.
 - c. Perkembangan L3 menjadi cacing dewasa dan menghasilkan mikrofilaria untuk *W. Bancrofti* selama 9 bulan.
 - d. Perkembangan ini juga terjadi pada tubuh hewan reservoir.



Gambar 11.3. Siklus Hidup *Wuchereria bancrofti*

D. Vektor *Wuchereria bancrofti*

Parasit-parasit ini tersebar di seluruh kepulauan di Indonesia oleh berbagai spesies nyamuk yang termasuk dalam genus *Aedes*, *Anopheles*, *Culex*, *Mansonia*, *Coquillettidia* dan *Armigeres*. Beberapa spesies *Aedes*, *Anopheles* dan *Culex* telah dilaporkan menjadi vektor *Wuchereria bancrofti* di perkotaan atau di pedesaan. Vektor utama filariasis di perkotaan adalah *Culex quiquefasciatus*, sedangkan di pedesaan *Wuchereria bancrofti* dapat ditularkan oleh berbagai spesies *Anopheles* seperti *An. aconitus*, *An. bancrofti*, *An. farauti*, *An. punctulatus* dan *An. subpictus*. Selain itu dapat juga ditularkan oleh nyamuk *Aedes kochi*, *Cx. Bitaeniorynchus*, *Cx. Annulitoris* dan *Armigeres obsturbans* (Dinas Kesehatan Kabupaten Alor, 2002; Specht *et al.*, 2019).

E. Host

Wuchereria bancrofti merupakan digenetic parasite. Pada siklus hidupnya memerlukan 2 host (Charleston, Carolina and Rica, 1930; Nutman, 2013; Pan, 2015).

1. Host definitif : merupakan host primer dimana pada mikrofilaria menyelesaikan fase reproduksi dan

pembentukan sel gamet pada satu host. *Wuchereria bancrofti* dapat bereproduksi hanya pada tubuh manusia.

Cacing ini tidak termasuk parasit *zoonosis* dan manusia merupakan satu-satunya hospes definitif *W.bancrofti*. filariasis bancrofti umumnya bersifat periodik nokturnal, sehingga mikrofilaria hanya dijumpai di dalam darah tepi hanya pada malam hari. Jika mikrofilaria yang beredar dalam darah penderita terhisap oleh nyamuk, di dalam tubuh nyamuk dalam waktu 10 sampai 20 hari larva berkembang menjadi larva stadium tiga yang infeksi (L3). L3 dapat ditemukan di dalam selubung *proboscis* nyamuk yang menjadi vektor perantaranya. Jika nyamuk menggigit manusia lainnya akan memindahkan larva L3 yang secara aktif akan masuk ke saluran limfe, lipat paha, skrotum atau saluran limfe perut, dan hidup di tempat tersebut.

2. Host perantara: host perantara berfungsi untuk tinggal sementara organisme yang berfungsi untuk reproduksi aseksual dari suatu parasite, penyelesaian tahap larva, dan untuk transmisi menuju host definitif. Sebagian besar nyamuk diantaranya *Culex*, *Aedes* dan *Anopheles* (Gambar 11.4); berperan sebagai host sekunder atau perantara dan bertanggungjawab dalam transmisi dari *wuchereria* ke manusia. Lebih lanjut, transmisi melalui spesies nyamuk yang berbeda di berbagai wilayah berdasarkan prevalensi spesies di setiap wilayah.



(a)

(b)

(c)

Gambar 11.4. (a) *Culex* (b) *Anopheles* (c) *Aedes*

F. Epidemiologi

Secara epidemiologi *Wuchereria bancrofti* dibagi menjadi 2 tipe, yaitu:

1. *Wuchereria bancrofti* tipe perkotaan (urban) Ditemukan di daerah perkotaan seperti Bekasi, Tangerang, Pekalongan dan sekitarnya memiliki periodisitas nokturna, ditularkan oleh nyamuk *Cx. Quinquefasciatus* yang berkembang biak di air limbah rumah tangga.
2. *Wuchereria bancrofti* tipe pedesaan (rural)

Ditemukan di daerah pedesaan luar Jawa, terutama tersebar luas di Papua dan Nusa Tenggara Timur, mempunyai periodisitas nokturna yang ditularkan melalui berbagai spesies nyamuk *Anopheles* dan *Culex*.

G. Gejala Klinis

Pada saat seseorang terinfeksi *Wuchereria bancrofti*, penderita dapat merasakan gejala khas dari filariasis, namun ada juga yang tidak merasakan gejala dan baru terdeteksi ketika sudah dewasa (Charleston, Carolina and Rica, 1930; Ambarita *et al.*, 2014; dr.Pittara, 2022)

1. Asintomatis (Tanpa Gejala)

Pasien dewasa yang kemungkinan besar terkena *W. bancrofti* saat masih anak-anak mungkin akan terinfeksi namun tidak menunjukkan gejala. Mikrofilaria umumnya ditemukan pada sampel darah yang diambil dari pasien ini. Sampel ini mungkin juga menunjukkan tanda-tanda eosinofilia. Pemeriksaan fisik hanya menunjukkan pembesaran kelenjar getah bening, terutama di daerah inguinalis, atau selangkangan. Jenis infeksi ini dapat sembuh dengan sendirinya karena cacing dewasa mati dan tidak ada tanda-tanda mikrofilaria. Seorang pasien mungkin menjalani seluruh prosedur tanpa menyadarinya.

2. Simtomatis (Bergejala)

Pasien yang terinfeksi *W. bancrofti* mungkin mengalami berbagai gejala. Mereka biasanya mengalami demam, menggigil, dan eosinofilia. Invasi parasit dapat

menyebabkan pembentukan lesi granulomatosa, limfangitis, dan limfadenopati. Infeksi bakteri streptokokus juga mungkin terjadi. Kaki gajah, atau pembengkakan pada ekstremitas bawah, terutama tungkai, berkembang akibat penyumbatan limfatik. Alat kelamin dan payudara juga bisa terpengaruh. Bila cacing dewasa mati, dapat terjadi pengapuran atau pembentukan abses.

H. Penyebaran Penyakit

Wuchereria bancrofti endemis di sebagian besar wilayah di dunia, di daerah dengan kelembaban yang cukup tinggi termasuk amerika latin (fokus penyebaran penyakit filariasis di suriname, guyana, haiti, republik dominika dan costa rica), afrika, asia dan kepulauan pasifik. Umumnya ditemukan di daerah perkotaan dengan kondisi ideal untuk perkembangbiakan nyamuk. Secara umum periodisitas nokturnal dari daerah endemis *Wuchereria* di wilayah pasifik ditemukan di wilayah barat, sedangkan dengan sub periodisitas diurnal ditemukan di wilayah yang terletak di sebelah timur.

Di Indonesia daerah endemis filariasis pada umumnya adalah daerah dataran rendah, terutama di pedesaan, pantai, pedalaman, persawahan, rawa-rawa dan hutan. Secara umum, filariasis *w. Bancrofti* tersebar di sumatera, jawa, kalimantan, sulawesi, nusa tenggara, maluku dan papua. *W. bancrofti* tipe pedesaan masih banyak ditemukan di papua, nusa tenggara timur, sedangkan *w. Bancrofti* tipe perkotaan banyak ditemukan di kota seperti di bekasi, tangerang, pekalongan dan lebak (Dinas Kesehatan Kabupaten Alor, 2002; Nasution, Adhiyanto and Indahwati, 2018; Ningsih, Ariyadi and Santosa, 2020).

I. Pencegahan dan Pengendalian *Wuchereria Bancrofti*

Upaya pencegahan dan pengendalian *W. bancrofti* meliputi penggunaan alat pelindung diri ketika memasuki daerah yang diketahui endemis, memusnahkan daerah perkembangbiakan nyamuk, menggunakan insektisida bila diperlukan, dan memberikan edukasi kepada penduduk di

daerah endemis. Sebaiknya hindari daerah yang banyak nyamuk. Di daerah endemis, kelambu dan obat nyamuk lebih praktis dan bermanfaat.

J. Diagnosis Laboratorium *Wuchereria bancrofti*

Metode diagnostik laboratorium pilihan untuk mikrofilaria *W. bancrofti* adalah pemeriksaan darah segar yang diwarnai dengan giemsa. Metode yang lebih sensitif untuk memulihkan mikrofilaria melibatkan penyaringan darah yang diheparinisasi melalui filter khusus yang dikenal sebagai filter nuklepori, pewarnaan, dan pemeriksaan isi filter (Charleston, Carolina and Rica, 1930; Delhi, 2004).

1. Metode Knott juga bisa digunakan. Infeksi ringan dapat dideteksi dengan merendam 1 ml darah dalam 10 ml larutan formalin 2%, yang akan melisiskan sel darah merah.
2. Sedimen yang ternoda kemudian diperiksa di bawah mikroskop. Karena organisme ini mempunyai periodisitas nokturnal, sampel optimal dikumpulkan pada malam hari dalam semua metode ini.
3. Jam puncak pengambilan spesimen adalah antara pukul 21.00 dan 04.00, yang sesuai dengan kemunculan vektornya, yaitu nyamuk.
4. Sebaliknya, organisme sub periodik kadang-kadang terdeteksi sepanjang hari. Mereka lebih sering terjadi pada sore hari. Tes deteksi antigen dan antibodi, serta tes PCR, telah dikembangkan sebagai tes serologis.
5. Sensitivitas dan spesifisitas tes ini sangat bervariasi. Terlepas dari ketersediaan semua teknik ini, perlu dicatat bahwa di daerah endemis, gejala klinis dan riwayat pasien merupakan alat diagnosis utama.

K. Pengobatan *Wuchereria Bancrofti*

Diethylcarbamazine (DEC) dan ivermectin (Stromectol) telah terbukti efektif melawan *W. bancrofti* bila digunakan dalam kombinasi dengan albendazol.

1. Mikrofilaria dibunuh oleh DEC dan ivermectin.
2. Untuk membunuh cacing dewasa, diperlukan dosis yang lebih tinggi.
3. Operasi pengangkatan jaringan berlebih mungkin cocok untuk skrotum, namun jarang berhasil bila dilakukan pada ekstremitas. Penggunaan sepatu bot khusus yang disebut sepatu tempel Unna, serta perban elastis dan peninggian sederhana, semuanya terbukti efektif dalam mengurangi ukuran anggota tubuh yang membesar dan terinfeksi.

DAFTAR PUSTAKA

- Ambarita, L.P. *et al.* (2014) 'Perilaku Masyarakat Terkait Penyakit Kaki Gajah dan Program Pengobatan Massal Di Kecamatan Pemayung Kabupaten Batanghari, Jambi Community Practice Towards Lymphatic Filariasis and Mass Drug Administration in Pemayung Sub District of Batanghari District, Jambi', *Media Litbangkes*, 24(4), pp. 191-198.
- Charleston, I., Carolina, S. and Rica, C. (1930) 'Morphology of Wuchereria bancrofti Adults Wuchereria bancrofti Epidemiology of Wuchereria bancrofti Life Cycle Notes of Wuchereria bancrofti Clinical Symptoms □ Symptomatic Bancroftian Filariasis'.
- Christiana, O. *et al.* (2021) 'Parasitological and epidemiological studies of Wuchereria bancrofti in Imobi, Ijebu East, Local Government Area of Ogun State, South Western Nigeria', *The Journal of Basic and Applied Zoology*, 82(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/s41936-021-00245-8>.
- Delhi, N. (2004) 'Biology of Parasitism Dr . Vijaya Khader Biology of Parasitism', *Biology of Parasitism- ZOOLOG 008*, 8(22), pp. 1-27. Available at: http://epgp.inflibnet.ac.in/epgpdata/uploads/epgp_content/zoology/08._biology_of_parasitism/22._morphology,_life_cycle_and_transmission_of_wuchereria_bancrofti/et/7837_et_et.pdf.
- Dinas Kesehatan Kabupaten Alor (2002) 'Buku Pedoman Pengobatan Masal Filariasis Bagi Bidan Desa dan Tenaga Pembantu Eliminasi', pp. 1-33.
- dr.Pittara (2022) 'Kaki gajah', *Alodokter* [Preprint].
- Fontes, G. (2020) 'Wuchereria bancrofti - Filariose linfática', (January).
- Nasution, S.F., Adhiyanto, C. and Indahwati, E. (2018) 'PRELIMINARY STUDY OF WUCHERERIA BANCROFTI

L3 LARVAE DETECTION IN CULEX QUINQUEFASCIATUS AS VECTOR POTENTIAL OF FILARIASIS IN ENDEMIC AREA OF SOUTH TANGERANG, BY UTILIZING PCR ASSAY FOR L3-ACTIVATED CUTICLIN TRANSCRIPT mRNA GENE AND TPH-1 GENE', *Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease*, 7(3), p. 67. Available at: <https://doi.org/10.20473/ijtid.v7i3.7352>.

Ningsih, A.M., Ariyadi, T. and Santosa, B. (2020) 'Uji Skrining Filariasis Di Desa Jatibarang Lor Kecamatan Jatibarang Kabupaten Brebes', *Unimus.*, 4, pp. 20-24.

Nutman, T.B. (2013) 'Insights into the pathogenesis of disease in human lymphatic filariasis', *Lymphatic Research and Biology*, 11(3), pp. 144-148. Available at: <https://doi.org/10.1089/lrb.2013.0021>.

Pan, J. (2015) 'Filariasis', *Radiology of Infectious Diseases*, 2, pp. 307-314. Available at: https://doi.org/10.1007/978-94-017-9876-1_25.

Small, S.T., Tisch, D.J. and Zimmerman, P.A. (2014) 'Molecular epidemiology, phylogeny and evolution of the filarial nematode *Wuchereria bancrofti*', *Infection, Genetics and Evolution*, 28, pp. 33-43. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2014.08.018>.

Specht, S. *et al.* (2019) 'Elimination of lymphatic filariasis in South East Asia', *The BMJ*, 364, pp. 1-4. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.k5198>.

BAB 12

Onchocerca volvulus dan *Loa loa*

dr. Ronny, Sp.Par.K

A. Pendahuluan

Filaria merupakan cacing dari filum Nematoda dan merupakan beberapa diantaranya merupakan parasit pada manusia yang secara umum disebut sebagai filariasis. Filariasis sendiri dapat dibagi menjadi dua kelompok besar berdasarkan organ yang diserang yaitu filariasis limfatik yang menyerang saluran limfe seperti *Wuchereria bancrofti*, *Brugia spp.* dan *Mansonella spp.* dan filariasis jaringan, seperti *Onchocerca volvulus*, *Loa loa* (Mendoza *et al.*, 2009; Föger *et al.*, 2017).

Filariasis membutuhkan vektor, yakni kelompok arthropoda untuk transmisi ke inangnya. Saat ini, sekitar 200 juta orang terinfeksi oleh cacing filaria dan merupakan penyakit endemis di berbagai wilayah dunia seperti Afrika, Asia, Asia-Pasifik, Amerika Tengah dan Selatan (Drews *et al.*, 2021; Hübner, M.P., Layland, L.E., Hoerauf, 2022).

Permasalahan yang terjadi akibat filariasis jaringan bervariasi, seperti kerusakan pada indra penglihatan, masalah pada sistem integumen dan sistem saraf yang bisa menyebabkan kematian, hingga masalah ekonomi serta sosial yang ditimbulkan. Berdasarkan alasan tersebut di atas, *World Health Organization* (WHO) membuat rencana strategis eliminasi transmisi *O. volvulus* pada tahun 2021–2030 (Hübner, M.P., Layland, L.E., Hoerauf, 2022).

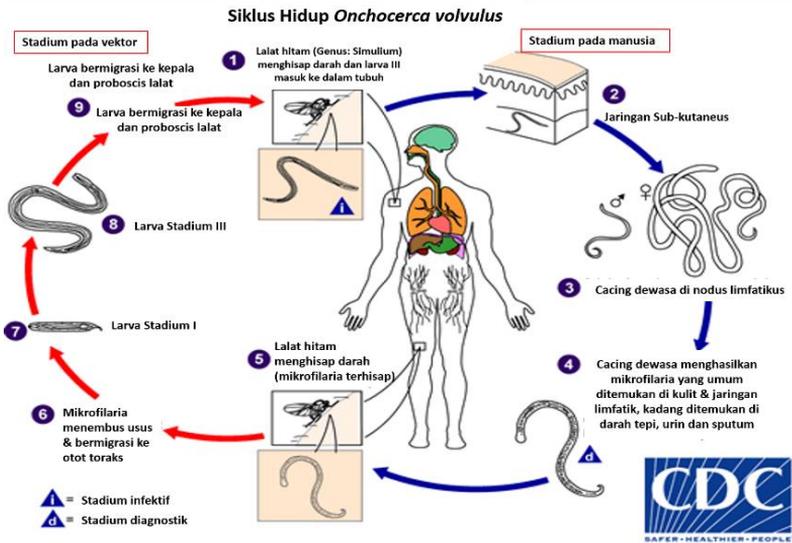
Bab ini berfokus pada dua parasit filariasis jaringan, yaitu *Onchocerca volvulus* dan *Loa loa* serta membahas mengenai biologi termasuk siklus hidup, morfologi dan karakteristik, epidemiologi, patogenesis, diagnosis, tatalaksana serta permasalahan yang disebabkan oleh kedua spesies parasit tersebut.

B. Onchocerca Volvulus

Onchocerca volvulus merupakan cacing yang dapat menyebabkan penyakit onchocerciasis. Saat ini sekitar 99% orang yang terinfeksi hidup di 31 negara, terutama di bagian Afrika Sub-Sahara, dan juga Yaman. Spesies ini juga merupakan masalah di Benua Amerika, Venezuela dan area Yanomami di Brasil, (World Health Organization, 2022).

Berdasarkan *The Global Burden of Disease Study*, diperkirakan 220 juta orang berisiko terinfeksi pada tahun 2017 dan 14,6 juta yang telah terinfeksi, mengalami kelainan kulit serta 1,15 juta penderita mengalami kebutaan yang dikenal sebagai *river blindness* yang menjadi penyebab kebutaan kedua setelah penyakit trachoma (Winthrop *et al.*, 2011; World Health Organization, 2022).

1. Siklus Hidup *Onchocerca Volvulus*



Gambar 12.1. Siklus hidup *O. volvulus* dimulai saat larva III masuk dan berkembang menjadi cacing dewasa, kemudian menghasilkan mikrofilaria yang dapat ditransmisikan ke orang lain saat lalat lalat simulium menghisap darah. Sumber CDC.gov dengan modifikasi (Centers for Disease Control and Prevention, 2017).

Vektor dari onchocerciasis adalah lalat dari genus *Simulium* atau dikenal sebagai lalat hitam (Hendy *et al.*, 2018). Saat menghisap darah manusia, larva stadium III yang berada pada tubuh lalat hitam masuk ke sirkulasi manusia dan menjadi dewasa di jaringan ikat subkutaneus. Di jaringan tersebut, cacing dewasa betina akan memproduksi keturunannya yang disebut dengan mikrofilaria yang kemudian menyebar ke seluruh tubuh sehingga dapat ditemukan di sirkulasi darah tepi, urine, dan sputum, tetapi mikrofilaria paling sering ditemukan pada area kulit dan saluran limfe jaringan ikat. Saat lalat hitam menghisap darah individu yang terinfeksi, mikrofilaria akan ikut terisap.

Mikrofilaria kemudian bermigrasi ke usus lalat melalui *hemocoel* ke otot toraks, lalu berubah menjadi larva stadium I hingga stadium III. Larva stadium III yang merupakan stadium infeksi bermigrasi ke proboscis kemudian menjadi agen infeksi saat lalat kembali menghisap darah pada individu lain (Gambar 12.1) (Centers for Disease Control and Prevention, 2017).

2. Morfologi dan Karakteristik *Onchocerca volvulus*

Cacing dewasa betina berukuran panjang antara 33 hingga 50 cm dengan diameter antara 270 hingga 400 μm sementara cacing jantan memiliki ukuran lebih kecil yaitu dengan panjang antara 19 hingga 42 mm dan diameter 130 hingga 210 μm . Cacing dewasa bertahan hingga 15 tahun (Centers for Disease Control and Prevention, 2017). Cacing betina dapat menghasilkan sekitar 1000 hingga 1500 mikrofilaria per hari dengan ukuran 250 hingga 300 μm dan dapat bertahan hingga dua tahun (Schulz-Key, 1990).

Larva stadium III yang diinjeksikan oleh lalat dewasa saat menghisap darah akan menjadi cacing dewasa dalam waktu sekitar enam hingga 12 bulan (Gyasi, Okonkwo and Tripathy, 2023).

3. *Patogenesis Onchocerca volvulus*

Pada infeksi cacing ini terjadi suatu fenomena yang dinamakan *coevolusi*, yaitu suatu fenomena biologis adaptasi timbal balik ketika dua atau lebih spesies saling mempengaruhi evolusi satu sama lain selama periode waktu yang panjang sehingga menghasilkan hubungan ekologi yang erat dan seringkali kompleks antara keduanya (Brockhurst and Koskella, 2013). Pada kasus infeksi onchocerciasis, parasit ini telah berevolusi sehingga keberadaannya menipu sistem imunitas sehingga memudahkan parasit menginfeksi dan bertahan hidup di tubuh inangnya.

Berdasarkan uraian di atas, pasien onchocerciasis berada dalam keseimbangan imunologis dengan parasit tersebut. Mekanisme keseimbangan imun tersebut saat ini masih belum banyak diketahui dan manifestasi patologis dari infeksi *O. volvulus* tidak hanya disebabkan oleh parasit itu sendiri, tetapi juga oleh magnitudo dan kualitas respons imun inangnya. Kompleksitas mekanisme imun ini juga perlu diteliti lebih dalam karena pada beberapa daerah hiperendemis didapatkan populasi yang kebal terhadap infeksi *O. volvulus*. (Magdi, 2006).

Selain terjadi akibat infeksi langsung yang disebabkan oleh vektor, onchocerciasis juga dapat disebabkan oleh transfusi darah walau angka kejadian melalui jalur tersebut sangat jarang terjadi (Drews *et al.*, 2021).

4. Gejala dan Tanda Klinis *Onchocerca volvulus*

Orang yang terinfeksi *O. volvulus* memiliki beragam gejala dan tanda klinis, mulai dari asimtomatik, gejala ringan seperti kelainan kulit hingga kebutaan dan gangguan pada sistem saraf.

a. Kelainan pada Kulit

Pruritus parah merupakan gejala yang paling banyak ditemukan. Selain itu juga sering ditemukan tanda klinis dermatitis papular, dermatitis likenifikasi dan depigmentasi kulit terutama pada daerah ekstremitas bagian bawah (*Leopard skin*). Kelainan kulit ini berhubungan erat dengan peningkatan respons imun tipe Th2 (Minciullo, Cascio and Gangemi, 2018).

Leopard skin diakibatkan oleh garukan kronis yang terkadang akibat pemakaian alat bantu seperti batu atau bahan yang berpermukaan kasar lainnya karena rasa gatal yang diinduksi oleh respons imun akibat mikrofilaria yang telah mati (Ali *et al.*, 2003).

b. Kelainan pada Mata

Kelainan pada mata terjadi biasanya beberapa tahun setelah kelainan pada kulit (Minciullo, Cascio and

Gangemi, 2018). Kelainan tersebut disebabkan terutama akibat reaksi eosinofilik dan granulomatosa terhadap mikrofilaria yang telah mati. Gejala yang ditimbulkan adalah fotofobia dan penurunan visus progresif (Tamarozzi *et al.*, 2011) Manifestasi pada mata dapat terjadi akibat kerusakan pada segmen anterior atau posterior atau gabungan keduanya. Tanda klinis yang dapat ditemukan adalah seperti konjungtivitis kronis, uveitis, keratitis pungtata, katarak salju (*snowflake opacities*), keratitis sklerosis, atrofi optik, onchocorioretinitis, dan glaukoma (Schwartz *et al.*, 2020; Gyasi, Okonkwo and Tripathy, 2023).

Radang kronis dan proses penyembuhan pada kornea mengakibatkan masalah pada segmen anterior, yaitu kerusakan kornea progresif yang dimulai dari area limbal di antara celah interpalpebral, dan akhirnya menyebabkan kebutaan kornea. sedangkan proses penyakit di segmen posterior berkaitan dengan kerusakan pada saraf optik dan atrofi korioretina (Gyasi, Okonkwo and Tripathy, 2023).

Patogenesis kelainan mata akibat *O. volvulus* dicurigai akibat proses respons imun seperti peningkatan jumlah neutrofil dan eosinofil ke bagian sentral kornea yang akan menyebabkan kerusakan dan neovaskularisasi kornea (Pearlman and Hall, 2000).

c. Kelainan Saraf

Saat ini, infeksi parasit yang telah diketahui sebagai penyebab kejang paling sering adalah neurosistiserkosis, yaitu penyakit yang diakibatkan oleh larva cacing *Tenia solium*, diikuti malaria serebral yang diakibatkan oleh *Plasmodium falciparum* dan onchocerciasis (Mazumder and Lee, 2022). Kejang epilepsi yang disebabkan oleh onchocerciasis memberikan wawasan baru tentang patogenesis epilepsi yang terkait dengan infeksi parasit.

Berbeda dengan epilepsi akibat neurosistiserkosis dan malaria serebral yang langsung menyerang otak, epilepsi pada onchocerciasis belum sepenuhnya diketahui, karena tidak ditemukan *O. volvulus* langsung di otak (Hotterbeekx *et al.*, 2020). Hal tersebut sesuai dengan beberapa penelitian di Afrika, yang melaporkan bahwa jumlah penderita epilepsi yang juga menderita onchocerciasis lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak menderita onchocerciasis, begitu juga dengan jumlah penghitungan kuantitatif mikrofilaria didapatkan lebih tinggi pada penderita dengan riwayat epilepsi dibandingkan dengan yang tidak memiliki riwayat (Kaiser, Pion and Boussinesq, 2013; Mmbando *et al.*, 2018).

Jenis kejang yang disebabkan oleh *O. volvulus*, seringkali bervariasi, tetapi sebagian besar berupa *nodding syndrome* atau kejang atonik yang seperti gerakan kepala yang mengangguk-angguk (Idro *et al.*, 2016). Sindrom Nakalanga sebenarnya memiliki arti yang sama dengan *nodding syndrome*, namun sindrom ini lebih spesifik, yaitu merujuk pada keadaan *nodding syndrome* pada anak-anak penderita onchocerciasis yang berada di beberapa wilayah Afrika Timur, terutama di Uganda, Sudan Selatan, dan Tanzania. Asal nama Nakalanga sendiri berasal dari nama desa di Uganda, di tempat sindrom ini pertama kali ditemukan (Föger *et al.*, 2017). Selain itu, pada sindrom Nakalanga juga sering ditemukan kelainan lain seperti gagal tumbuh, deformitas fisik seperti kifosis parah, dan disfungsi endokrin (Föger *et al.*, 2017; Mazumder and Lee, 2022).

Seperti pada kasus onchocerciasis pada mata, patogenesis keterlibatan sistem saraf pusat juga diduga akibat respons imun sehingga menyebabkan peradangan otak yang dipicu oleh respons antibodi terhadap antigen *O. volvulus* (Idro *et al.*, 2016).

5. Diagnosis *Onchocerca volvulus*

Saat ini, pemeriksaan baku emas diagnosis onchocerciasis adalah biopsi kulit yang dilakukan dengan metode biopsi sklerokorneal atau dengan mengangkat sebagian kecil kulit (\varnothing 3 mm) dengan jarum dan dipotong dengan pisau bedah yang kemudian diinkubasi dalam larutan salin normal pada suhu kamar selama selama 24 jam untuk melihat ada tidaknya mikrofilaria melalui identifikasi secara mikroskopis dari potongan biopsi tersebut.

Lokasi biopsi biasanya pada area tulang pinggul, skapula, dan ekstremitas bawah dan untuk menambah sensitivitas, maka bahan klinik yang diambil, minimal berasal dari enam lokasi sebanyak kurang lebih enam tusukan untuk menambah sensitivitas diagnostik (Centers for Disease Control and Prevention, 2017).

Kesulitan metode ini adalah, dibutuhkan waktu sekitar 1,5 tahun bagi cacing untuk berkembang dan melepaskan cukup mikrofilaria yang dapat terdeteksi secara mikroskopis dan sulit dilakukan pada daerah-daerah dengan prevalensi kasus rendah (Udall, 2007).

Selain itu, pengukuran titer IgE dan eosinofil dapat membantu walau tidak sensitif, IgE dipengaruhi oleh konsentrasi antigen cacing dan produksi eosinofil dipengaruhi oleh interleukin-4 (IL-4) serta interferon yang disekresi oleh sel T yang distimulasi oleh parasit (Magdi, 2006). Tes ini juga dapat dimanfaatkan untuk mengevaluasi efektivitas pengobatan pada populasi yang telah menerima terapi massal, terutama di wilayah dengan tingkat infeksi yang rendah. Namun, sebagai penanda kesembuhan, uji ini kurang handal dibandingkan dengan hilangnya gejala dan ruam gatal yang khas, terutama pada individu yang telah bermigrasi dari daerah endemis (Udall, 2007).

Pendekatan diagnostik cepat berdasarkan antibodi menawarkan alternatif yang lebih ekonomis dan praktis di lapangan, seperti penggunaan antigen rekombinan dari sampel darah ujung jari untuk mendeteksi IgG4 yang spesifik

untuk *O. volvulus*. Demikian juga, tes molekuler memiliki sangat berguna untuk digunakan di daerah-daerah dengan tingkat infeksi yang rendah. (Udall, 2007).

6. Tatalaksana *Onchocerca volvulus*

Ivermektin adalah obat utama yang digunakan dalam pengobatan penyakit ini. Ivermektin digunakan dalam program pengobatan massal untuk mengontrol transmisi yang diberikan secara tahunan atau dua kali setahun selama 10-14 tahun, mengikuti masa hidup cacing dewasa. Mekanisme kerjanya sebagai *agonis gamma-aminobutyric acid* (GABA) atau sebagai penginduksi pelepasan neurotransmitter GABA yang menyebabkan hiperpolarisasi saluran glutamat, sehingga mikrofilaria tidak mampu bergerak. Sedangkan cacing dewasa tidak terpengaruh oleh obat ini tetapi mampu mengurangi masa hidup cacing dewasa dan membuat steril cacing betina (Idro *et al.*, 2016). Dosis yang disarankan untuk obat ini adalah 150 µg/kgbb untuk pasien dengan berat badan >15 kg. Pengobatan diatas dosis yang melebihi rekomendasi dapat mengakibatkan peningkatan efek samping tanpa ada manfaat tambahan dalam efektivitas pengobatan (Udall, 2007; Schwartz *et al.*, 2020).

Pada infeksi berat, efek pasca-pengobatan dapat menimbulkan respons tubuh terhadap mikrofilaria yang sudah mati yang disebut juga sebagai reaksi Mazzotti, ditandai oleh pruritus, lesi atau urtikaria, komplikasi pada mata, limfadenitis, nyeri muskuloskeletal, sakit kepala, pusing, dan gejala kardiovaskuler yang terjadi dalam waktu 48 jam pasca-terapi (Minciullo, Cascio and Gangemi, 2018).

Telah diketahui bahwa berbagai jenis spesies mikroorganisme memiliki hubungan endosimbiosis dengan spesies lainnya termasuk *O. volvulus* yang memiliki simbiosis yang sangat erat dengan bakteri *Wolbachia*. Tanpa keberadaan *Wolbachia*, maka cacing betina *O. volvulus* tidak mampu bereproduksi (Winthrop *et al.*, 2011). Tetapi, toksin dari

Wolbachia juga dapat menyebabkan respons imun sehingga dicurigai dapat menyebabkan peradangan seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, yaitu pada mata dan sistem saraf (Hotterbeekx *et al.*, 2020).

Doksisiklin merupakan obat yang digunakan untuk menurunkan populasi *Wolbachia* dalam tubuh cacing dewasa. penggunaan dosis 100 mg obat per hari selama enam minggu telah terbukti dapat mengurangi jumlah *Wolbachia* hingga 90%. Hal ini mengakibatkan kematian lebih awal pada cacing, dan setelah empat hingga enam bulan, proses embriogenesis terganggu sehingga mikrofilaria tidak lagi terdeteksi dalam darah (amikrofilaridermia) pada pasien yang menerima satu dosis tambahan Ivermektin dibandingkan dengan pasien yang hanya menerima ivermektin tanpa tambahan. Namun, terdapat keterbatasan dalam terapi ini karena tidak dapat diterapkan pada anak-anak yang berusia di bawah delapan tahun (Tamarozzi *et al.*, 2011; Idro *et al.*, 2016).

7. Kontrol dan Eliminasi Onchocerciasis

Saat ini beberapa program pengontrolan dan eliminasi onchocerciasis masih dilaksanakan di negara-negara Afrika dan Amerika khususnya Amerika Selatan dan Tengah.

Program penanggulangan di Afrika sudah beberapa kali berganti nama. Pada tahun 1995, *African Programme for Onchocerciasis Control* (APOC) dibentuk untuk menyediakan bantuan teknis dan keuangan kepada negara-negara yang terkena dampak untuk melaksanakan program pengobatan massal dengan ivermektin, pengendalian penyakit serta kontrol vektor dan berakhir pada tahun 2016 dengan hasil 119 juta orang telah diberikan terapi ivermektin, dan menurunkan morbiditas sehingga saat ini ratusan ribu masyarakat di Afrika seperti Uganda dan Sudan sudah tidak memerlukan pengobatan ivermektin massal (Kim, Benton and Tandon, 1993; Centers for Disease Control and Prevention, 2017).

Program berikutnya adalah *Expanded Special Project for Elimination of Neglected Tropical Diseases* (ESPEN) yang dibuat pada tahun 2016 dengan fokus lebih luas dan mencakup eliminasi berbagai penyakit tropis yang diabaikan (*Neglected Tropical Diseases* - NTDs) di berbagai negara di Afrika termasuk onchocerciasis (World Health Organization, 2018).

Sementara di Benua Amerika, *The Onchocerciasis Elimination Program for the Americas* (OEPA) telah mencapai tingkat keberhasilan signifikan dalam upaya pengendalian dan eliminasi onchocerciasis di Amerika. Pada tahun 2016, OEPA mengumumkan keberhasilan eliminasi transmisi onchocerciasis di sebagian besar wilayah Amerika. Namun, program ini masih aktif dalam beberapa wilayah yang masih memerlukan eliminasi total transmisi. Saat ini, OEPA yang juga dikenal sebagai *Elimination of Neglected Diseases in the Americas* (END) terus melakukan upaya pengawasan dan pemeliharaan untuk memastikan bahwa tidak ada transmisi onchocerciasis di wilayah-wilayah yang telah terbebas dari penyakit ini. Upaya ini meliputi pelaksanaan surveilans intensif dan pemantauan untuk memverifikasi ketiadaan kasus baru serta mendeteksi kemungkinan kemunculan penyakit. (World Health Organization, 2018).

Secara umum, upaya pengendalian dan eliminasi onchocerciasis mencakup beberapa komponen kunci: 1) Pemberian obat massal yang terjadwal menggunakan ivermektin kepada populasi berisiko tinggi di daerah-daerah endemis, 2) Pemantauan surveilans aktif untuk memantau tingkat infeksi, cakupan pengobatan, dan dampak program pengobatan terhadap populasi, 3) Menjalani kerja sama regional antar negara dan lembaga internasional, 4) Pengendalian vektor yang melibatkan penggunaan insektisida dan 5) Upaya edukasi masyarakat untuk memberikan informasi tentang onchocerciasis, cara pencegahan, dan pentingnya menjalani pengobatan rutin (Winthrop *et al.*, 2011; Sauerbrey, Rakers and Richards, 2018; World Health Organization, 2018).

C. *Loa loa*

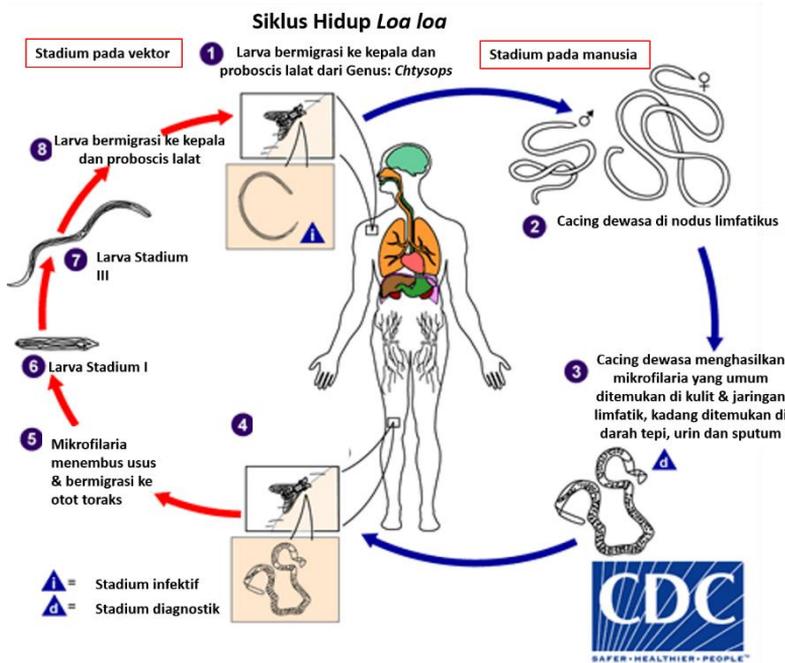
Cacing yang menyebabkan penyakit loiasis atau dikenal juga sebagai cacing mata tropis pertama kali dilaporkan seorang dokter bedah Prancis yang berhasil mengeluarkan cacing dari mata seorang anak perempuan di Santo Domingo pada tahun 1707. Sekitar tiga abad kemudian, loiasis hanya dilaporkan kebanyakan berupa laporan kasus, bukan sebagai penelitian epidemiologi dengan skala luas (Padgett and Jacobsen, 2008).

Sekitar 30 juta orang di wilayah Afrika Tengah dan Barat (Angola, Kamerun, Republik Afrika Tengah, Chad, Republik Demokratik Kongo, Equatorial Guinea, Gabon, Nigeria, Republik Kongo dan Sudan) hidup di daerah berisiko terinfeksi, setengahnya hidup di area berisiko tinggi, dan 10 juta orang telah terinfeksi penyakit ini (Metzger and Mordmüller, 2014; Kelly-Hope *et al.*, 2017, 2018).

Loa loa merupakan cacing filariasis yang jarang dibahas dibandingkan dengan *O. volvulus* atau filaria limfatik lainnya. Hal tersebut dikarenakan penyebaran yang terbatas dan sangat jarang menyebabkan penyakit parah. Tetapi akhir-akhir ini banyak ditemukan kejadian efek negatif obat setelah pemberian obat anti-filarial, khususnya saat pemberian anti-onchocerciasis telah mendorong para peneliti untuk kembali melakukan penelitian terkait parasit ini (Boussinesq, 2006).

1. *Siklus Hidup Loa loa*

Saat menghisap darah, Larva stadium III yang berada di dalam lalat terinfeksi dari genus *Chrysops* (*C. silacea* dan *C. dimidiata*) masuk melalui luka yang kemudian tumbuh menjadi dewasa di jaringan subkutaneus. Kemudian menghasilkan mikrofilaria yang memiliki periodisitas diurnal. Saat lalat menghisap darah, mikrofilaria masuk ke dalam tubuh lalat dan kehilangan selubung kemudian bermigrasi dari usus melalui *hemocoel* ke otot toraks lalu berubah menjadi larva stadium I hingga III, setelah itu larva menuju probosis siap menginfeksi individu lain saat lalat menghisap darah (Gambar 12.2) (Centre for Disease Control and Prevention, 2019).



Gambar 12.2. Siklus hidup *L. loa*. dimulai saat larva masuk ke tubuh manusia melalui lalat *Chrysops* terinfeksi. Di jaringan subkutaneus, berkembang menjadi dewasa yang dapat bergerak, dan sering kali terlihat di mata manusia. Mikrofilaria yang dihasilkan ditularkan kembali melalui lalat menghisap darah. Sumber CDC.gov dengan modifikasi (Centers for Disease Control and Prevention, 2017)

2. Morfologi dan Karakteristik *Loa loa*

Cacing betina memiliki ukuran tubuh lebih besar dibandingkan jantan, dengan panjang berkisar antara 40 hingga 70 mm dan diameter sekitar 0.5 mm. Sementara jantan berukuran panjang berkisar antara 30 hingga 34 mm dan diameter berkisar antara 0.35 hingga 0.43 mm. Mikrofilaria, yang merupakan tahap larva dari parasit ini, memiliki ukuran sekitar 250 hingga 300 μm dengan diameter sekitar 6 hingga 8 μm . Mikrofilaria ini dapat ditemukan di berbagai

cairan tubuh seperti otak, urine, dan sputum. Pada siang hari, mikrofilaria umumnya terdapat dalam darah perifer, sementara saat berada dalam fase non-sirkulasi, dapat ditemukan di paru (Centre for Disease Control and Prevention, 2019).

3. *Patogenesis Loiasis*

Penyakit yang disebabkan oleh *Loa loa* relatif tidak berbahaya, hanya gejala pruritus ringan dan tanda pembengkakan saat cacing bergerak dalam kulit serta menyebabkan lesi kulit di ekstremitas yang dinamakan dengan *Calabar swellings*. dan terkadang ditemukan cacing dewasa yang melewati sub-konjungtiva (Kelly-Hope *et al.*, 2017).

Gejala pada mata seperti mata berair, fotofobia, edema palpebral atau periorbital dan gatal diakibatkan karena migrasi cacing yang melewati konjungtiva bulbar yang menyebabkan yang berlangsung singkat, hanya 30 hingga 60 menit atau lebih dari satu hari. (Boussinesq, 2006).

Beberapa kasus amikrofilaraemia muncul karena penderita hanya terinfeksi oleh satu cacing atau hanya satu jenis kelamin atau karena jumlah mikrofilaria dalam darah berada di bawah batas deteksi. Keadaan seperti ini seringkali disebut sebagai loiasis tersembunyi atau *occult loiasis* (Boussinesq, 2006).

4. *Diagnosis Loa loa*

Metode pewarnaan darah dan teknik konsentrasi masih umum digunakan. Namun, metode penggunaan biomarker seperti imunoglobulin 4 (IgG4), molekuler dan serologi seperti *lateral flow essay* (LFA) sedang dalam proses pengembangan (Dieki, Nsi-Emvo and Akue, 2022).

5. *Masalah pada Kasus Koinfeksi Onchocerciasis dan Loiasis*

Masalah loiasis muncul saat seseorang yang terinfeksi dengan jumlah mikrofilaria *L. loa* yang tinggi dalam

darahnya, yaitu >30,000 Mikrofilaria/ml diberikan obat ivermektin atau dietikarbamazin (DEC) yang ditujukan sebagai pengobatan filariasis limfatik atau onchocerciasis. Pasien tersebut dapat mengalami peningkatan kejadian yang tidak diinginkan yang parah (*severe adverse event* (SAE)), sehingga terjadi ensefalopati bahkan kematian (Padgett and Jacobsen, 2008; Kelly-Hope *et al.*, 2017, 2018; Zhan *et al.*, 2022).

Penggunaan DEC atau ivermektin pada kasus ini dapat mengakibatkan SAE yang bervariasi seperti pruritus, urtikaria, edema, sakit kepala dan demam yang terjadi pada 50% penderita (Boussinesq, 2006; Ejere *et al.*, 2012; Kelly-Hope *et al.*, 2017). Gejala pada sistem saraf juga bervariasi, tetapi afasia, inkontinensia dan sindroma ekstrapiramidal merupakan gejala paling sering. Reaksi yang parah adalah ensefalopati akibat emboli di pembuluh darah kapiler otak diikuti dengan perdarahan retina yang seringkali fatal dan pada pasien yang berhasil bertahan, seringkali didapatkan sekele atau gejala sisa (Boussinesq, 2006).

Mekanisme SAE ini belum banyak diketahui, tetapi berikut adalah beberapa teori yang diharapkan dapat menjelaskan: 1) Masuknya mikrofilaria ke jaringan otak, 2) Pelepasan masif antigen atau endotoksin akibat penghancuran parasit, 3) Obstruksi pembuluh darah kapiler otak akibat mikrofilaria yang mati (Boussinesq, 2006).

Untuk mengurangi SAE, maka WHO merekomendasikan strategi alternatif untuk terapi eliminasi filaria limfatik pada area yang ko-endemis dengan *L. loa*, salah satunya adalah pemberian albendazole (Kelly-Hope *et al.*, 2018). Albendazole efektif menurunkan mikrofilaria dengan cara membunuh cacing dewasa sehingga berguna untuk terapi loiasis yang sulit diterapi menggunakan DEC karena mengurangi respons imun inang, dan mikrofilaria menurun perlahan, tetapi masa pengobatan akan lebih panjang dan terkadang tidak mampu menurunkan jumlah mikrofilaria yang aman untuk diterapi dengan DEC (Metzger and Mordmüller, 2014).

Pemberian dosis tunggal atau tiga hari tidak memiliki efek signifikan terhadap penurunan mikrofilaria, sehingga harus diberikan selama tiga minggu dengan dosis 200 mg dua kali per hari. Pemberian dosis tersebut mampu menurunkan 20% mikrofilaria dari jumlah awal setelah enam bulan pasca-terapi albendazole (Boussinesq, 2006).

D. Kesimpulan

Onchocerca volvulus masih merupakan masalah kesehatan di daerah Benua Afrika dan Amerika karena merupakan penyebab kebutaan akibat infeksi nomor dua serta dapat menyebabkan masalah pada sistem saraf.

Pengobatan massal dengan ivermektin dan DEC adalah program yang paling efektif untuk mengeliminasi penyakit ini. Meskipun terjadi penurunan yang signifikan angka kejadian, masih ada banyak populasi yang tinggal di daerah endemis, sehingga pengawasan transmisi masih perlu ketat

Loiasis, meskipun sering diabaikan karena gejalanya tidak parah, menjadi perhatian serius dalam program pengobatan massal karena risiko SAE yang berpotensi fatal. Temuan obat baru atau alternatif yang aman dan efektif tanpa dampak negatif menjadi solusi penting. Albendazol, meski mengurangi risiko SAE, memiliki keterbatasan. Penelitian vaksin anti-onchocerciasis yang aman bagi penderita loiasis adalah alternatif yang menarik.

Penelitian mengenai endosimbiosis *Wolbachia* dengan parasit *O. volvulus* dan *L. loa* dapat mengurangi ketergantungan pada obat-obatan konservatif. Pemahaman lebih lanjut tentang sifat penyakit ini diperlukan untuk percepatan eliminasi onchocerciasis.

Sebagai tambahan, meskipun kedua spesies cacing tersebut tidak endemis di Indonesia, kasus impor tetap menjadi potensi masalah kesehatan akibat mobilitas manusia dan perjalanan internasional, sehingga penting meningkatkan kesadaran dan tindakan pencegahan di kalangan pelancong dan pekerja migran.

DAFTAR PUSTAKA

- Ali, M. *et al.* (2003) 'Immune responses directed against microfilariae correlate with severity of clinical onchodermatitis and treatment history', *J Infect Dis*, 187(4), pp. 714-7.
- Boussinesq, M. (2006) 'Loiasis', *Ann Trop Med Parasitol*, 100(8), pp. 715-31. doi: 10.1179/136485906X112194.
- Brockhurst, M. and Koskella, B. (2013) 'Experimental coevolution of species interactions', *Trends Ecol Evol*, 28(6), pp. 367-75. doi: 10.1016/j.tree.2013.02.009.
- Centers for Disease Control and Prevention (2017) *Onchocerciasis*. Available at: [https://www.cdc.gov/dpdx/onchocerciasis/index.html#:~:text=Onchocerciasis can cause pruritus%2C dermatitis,that can progress to blindness.](https://www.cdc.gov/dpdx/onchocerciasis/index.html#:~:text=Onchocerciasis%20can%20cause%20pruritus%20dermatitis,that%20can%20progress%20to%20blindness.) (Accessed: 5 October 2023).
- Centre for Disease Control and Prevention (2019) *Loiasis*. Available at: <https://www.cdc.gov/dpdx/loiasis/index.html> (Accessed: 8 October 2023).
- Dieki, R., Nsi-Emvo, E. and Akue, J. P. (2022) 'The Human Filaria Loa loa: Update on Diagnostics and Immune Response', *Res Rep Trop Med*, Aug 1(13), pp. 41-54. doi: 10.2147/rrtm.s355104.
- Drews, S. J. *et al.* (2021) 'Filariasis and transfusion-associated risk: a literature review', *Vox Sang*, 116(7), pp. 741-54. doi: 10.1111/vox.13073.
- Ejere, H. O. D. *et al.* (2012) 'Ivermectin for onchocercal eye disease (river blindness)', *Cochrane Database Sys Rev*, 2012(4), p. CD002219. doi: 10.1002/14651858.CD002219.
- Föger, K. *et al.* (2017) 'Nakalanga Syndrome: Clinical Characteristics, Potential Causes, and Its Relationship with Recently Described Nodding Syndrome', *PLoS Negl Trop Dis*, 11(2), pp. 1-15. doi: 10.1371/journal.pntd.0005201.

- Gyasi, M., Okonkwo, O. and Tripathy, K. (2023) 'Onchocerciasis', in *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559027/>.
- Hendy, A. *et al.* (2018) 'The blackfly vectors and transmission of *Onchocerca volvulus* in Mahenge, south eastern Tanzania', *Acta Tropica*. Elsevier, 181(February), pp. 50–59. doi: 10.1016/j.actatropica.2018.01.009.
- Hotterbeekx, A. *et al.* (2020) '*Onchocerca volvulus* is not detected in the cerebrospinal fluid of persons with onchocerciasis-associated epilepsy', *Int J Infect Dis*. International Society for Infectious Diseases, 91(November), pp. 119–23. doi: 10.1016/j.ijid.2019.11.029.
- Hübner, M.P., Layland, L.E., Hoerauf, A. (2022) 'Lymphatic and Tissue Filariasis', in Bruschi, F. (ed.) *Helminth Infections and their Impact on Global Public Health*. Vienna: Springer.
- Idro, R. *et al.* (2016) 'Is nodding syndrome an *Onchocerca volvulus*-induced neuroinflammatory disorder? Uganda's story of research in understanding the disease', *Int J Infect Dis*. International Society for Infectious Diseases, 45, pp. 112–7. doi: 10.1016/j.ijid.2016.03.002.
- Kaiser, C., Pion, S. D. S. and Boussinesq, M. (2013) 'Case-control Studies on the Relationship between Onchocerciasis and Epilepsy: Systematic Review and Meta-analysis', *PLoS Negl Trop Dis*, 7(3), p. e2147. doi: 10.1371/journal.pntd.0002147.
- Kelly-Hope, L. *et al.* (2017) 'Loa loa vectors *Chrysops* spp.: perspectives on research, distribution, bionomics, and implications for elimination of lymphatic filariasis and onchocerciasis', *Parasite Vectors*. Parasites & Vectors, 10(1), pp. 1–15. doi: 10.1186/s13071-017-2103-y.
- Kelly-Hope, L. A. *et al.* (2018) 'Increasing evidence of low lymphatic filariasis prevalence in high risk Loa loa areas in Central and West Africa: A literature review', *Parasite Vector*. Parasites & Vectors, 11(1), pp. 1–6. doi: 10.1186/s13071-018-2900-y.

- Kim, A., Benton, B. and Tandon, A. (1993) *Economic Assessment of The African Programme for Onchocerciasis Control (APOC) A Preliminary Note*. Washinton: The World Bank Group.
- Magdi, M. M. (2006) *Immunologic aspects of the pathogenesis of human onchocerciasis. Disertasi*. Stockholm University. doi: 10.25208/vdv1345.
- Mazumder, R. and Lee, J. K. (2022) 'Epileptogenesis in Common Parasitic Infections', *Curr Neurol Neurosci Rep*. Springer US, 22(4), pp. 285–91. doi: 10.1007/s11910-022-01187-6.
- Mendoza, N. *et al.* (2009) 'Filariasis: diagnosis and treatment', *Dermatol Ther*, 22, pp. 475–90. doi: 10.1111/j.1529-8019.2009.01271.x.
- Metzger, W. G. and Mordmüller, B. (2014) 'Loa loa-does it deserve to be neglected?', *Lancet Infect Dis*, 14(4), pp. 353–7. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70263-9.
- Minciullo, P. L., Cascio, A. and Gangemi, S. (2018) 'Association between urticaria and nematode infections', *Allergy Asthma Proc*, 39(2), pp. 86–95. doi: 10.2500/aap.2018.38.4104.
- Mmbando, B. P. *et al.* (2018) 'High prevalence of epilepsy in two rural onchocerciasis endemic villages in the Mahenge area, Tanzania, after 20 years of community directed treatment with ivermectin', *Infect Dis Poverty*. Infectious Diseases of Poverty, 7(1), pp. 1–13. doi: 10.1186/s40249-018-0450-3.
- Padgett, J. J. and Jacobsen, K. H. (2008) 'Loiasis: African eye worm', *Trans R Soc Trop Med Hyg* ., 102(10), pp. 983–89. doi: 10.1016/j.trstmh.2008.03.022.
- Pearlman, E. and Hall, L. (2000) 'Immune mechanisms in *Onchocerca volvulus*-mediated corneal disease (river blindness)', *Parasite Immunol*, 22(12), pp. 625–31. doi: 1365-3024.2000.00345.x.
- Sauerbrey, M., Rakers, L. J. and Richards, F. O. (2018) 'Progress toward elimination of onchocerciasis in the Americas', *Int Health*, 1(10), pp. i71-8. doi: 10.1093/inthealth/ihx039.

- Schulz-Key, H. (1990) 'Observations on the reproductive biology of *Onchocerca volvulus*', *Acta Leiden*, 59(1-2), pp. 27-44.
- Schwartz, R. A. *et al.* (2020) 'Onchocerciasis (river blindness): larva-induced eczema (onchodermatitis) from an important oculocutaneous tropical disease spilling over into North America and Europe', *Int J Dermatol*, 59(9), pp. 1065-70. doi: 10.1111/ijd.14614.
- Tamarozzi, F. *et al.* (2011) 'Onchocerciasis: The role of Wolbachia bacterial endosymbionts in parasite biology, disease pathogenesis, and treatment', *Clin Microbiol Rev*, 24(3), pp. 459-68. doi: 10.1128/CMR.00057-10.
- Udall, D. (2007) 'Recent updates on onchocerciasis: diagnosis and treatment', *Clin Infect Dis*, 44(1), pp. 53-60.
- Winthrop, K. L. *et al.* (2011) 'River blindness: An old disease on the brink of elimination and control', *J Glob Infect Dis*, 3(2), pp. 151-55. doi: 10.4103/0974-777X.81692.
- World Health Organization (2018) *The Expanded Special Project for Elimination of Neglected Tropical Diseases (ESPEN) 2017 Annual Report*. WHO Press. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272344/ESPEN2017Rep-eng.pdf>.
- World Health Organization (2022) *Onchocerciasis*. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/onchocerciasis> (Accessed: 5 October 2023).
- Zhan, B. *et al.* (2022) 'Advancing a Human Onchocerciasis Vaccine From Antigen Discovery to Efficacy Studies Against Natural Infection of Cattle With *Onchocerca ochengi*', *Front Cell Infect Microbiol*, 12, pp. 1-17. doi: 10.3389/fcimb.2022.869039.

TENTANG PENULIS



Nopratilova, B.Pharm.,M.Clin.Pharm lahir di Nanjungan, pada 8 Oktober 1994. Ia tercatat sebagai lulusan S1 Farmasi dan S2 Farmasi Klinis dari Management and Science University, Malaysia. Wanita yang kerap disapa Nopra ini adalah anak dari pasangan Adi Ruslan (ayah) dan Lela Wati (ibu). Saat ini bekerja sebagai Dosen di program studi S1 Farmasi di Universitas Global Jakarta (JGU).



Ida Djafar, S.Kep., Ns., M.Kep lahir di Hative Kecil (Ambon), pada 16 Desember 1980. Anak pertama dari lima bersaudara dari pasangan Ayah (M. Djafar, Alm) dan (Dina, Alm). Menikah dan mempunyai 3 Anak. Pendidikan Formal di mulai dari SDN 1 Galala-Ambon, SMPN 4 Ambon, SMAN 3 Ambon, D.III Akademi Keperawatan Departemen Kesehatan Makassar, Program Studi Ilmu Keperawatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, Ners Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, Magister Keperawatan Medikal Bedah Fakultas Keperawatan Universitas Hasanuddin Makassar. Bekerja

pada Prodi Keperawatan Ambon Poltekkes Kemenkes Maluku dari Tahun 2005 sampai saat ini.



Riyani Setyaningsih, S.Si, M.Sc lahir di Salatiga, tanggal 10 juli 1977. Pendidikan terakhir S2 Kedokteran tropis peminatan entomologi kesehatan Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Pengalaman bekerja 2006-2022 sebagai peneliti bidang vektor penyakit di B2P2VRP Departemen Kesehatan, 2022-sekarang sebagai entomolog di B2P2VRP Departemen Kesehatan, sebagai dosen terbang di Fakultas Kedokteran Tropis UGM tahun 2014-sekarang, tim pengajar pelatihan baik untuk mahasiswa, KKP, Dinas kesehatan dan perusahaan di bidang entomologi. Karya tulis yang pernah dibuat adalah buku, jurnal baik nasional maupun internasional. Penghargaan yang pernah dicapai juara 1 sebagai penulis rekomendasi terbaik dari menteri kesehatan tahun 2023.



Freggy Spicano Joprang, dr. M.Biomed, kelahiran Jakarta tahun 1972. Lulus sebagai dokter pada Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan (FKIK) Unika Atma Jaya pada tahun 2000. Melanjutkan ke jenjang Magister pada Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (UI) dari tahun 2006-2008. Saat ini sebagai dosen aktif di Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Unika Atma Jaya, Jakarta. Fokus penelitian dan pengajaran pada helmintologi dan protozoologi.



Dr. Tri Ramadhani M.Sc lahir di kota kecil yang sepi Banjarnegara, 2 November 1970. Tercatat sebagai lulusan Program Studi Parasitologi dan Entomologi Institut Pertanian Bogor di tahun 2018. Wanita yang sekarang berkarir sebagai periset di Rumah Program Kesehatan Masyarakat dan Gizi Organisasi Riset Kesehatan di bawah institusi Badan Riset Inovasi Nasional.



Dr. (Cand) Alhara Yuwanda, S.Si., M.Si, Lahir di Jakarta, 28 Juni 1989. Telah menyelesaikan studi S1 Kimia Universitas Negeri Jakarta Tahun 2011, S2 Farmasi di Universitas Indonesia Tahun 2014, dan Saat ini sedang berkuliah S3 Farmasi Universitas Indonesia. Penulis memiliki pengalaman kerja dan mengajar di SMAIA 4 Al Azhar Bekasi. Dosen di Universitas Kristen Indonesia. Saat ini sebagai Dosen tetap S1 Farmasi Universitas Global Jakarta. Selain itu penulis tergabung di Kelompok Peneliti Muda Universitas Negeri Jakarta



Thaslifa, S.Si.,M.Sc lahir di Watansoppeng, pada tgl 04 November 1989. Orang tua bernama Jamaluddin (Bapak) dan St. Nursiah Akhas (Ibu). Ivha (sapaan akrabnya) merupakan salah satu lulusan S1 Teknologi Laboratorium Kesehatan UNHAS dan S2 Imunologi Biologi Molekuler Penyakit Tropis UGM. Sejak tahun 2015–sekarang tercatat sebagai salah satu dosen Prodi DIII Teknologi Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas Teknologi Kesehatan Universitas Megarezky Makassar.



Maria Mardalena Martini Kaisar., Ph.D., kelahiran Bengkulu 1986. Lulus sebagai sarjana sains dengan peminatan Biologi dari Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA), Universitas Indonesia (UI) pada 2008. Melanjutkan jenjang akademik doktoral di Leiden University Medical Center, Leiden University, Belanda (2013-2017). Topik penelitian doktoralnya adalah diagnosis molekular dan investigasi mekanisme polarisasi sistem imun oleh parasit cacing. Saat ini sebagai peneliti dan dosen aktif di Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta. Fokus penelitian adalah diagnosis molekular dan respon imunologis terhadap penyakit-penyakit infeksi, terutama infeksi parasit.



dr. Silphia Novelyn, M.Biomed., lahir pada tanggal 7 November 1974 di Jakarta, merupakan seorang dokter lulusan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia, dan gelar Magister Biomedik diperoleh setelah lulus dari Program Magister Ilmu Biomedik di Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dengan peminatan ilmu anatomi. Wanita

yang memiliki satu orang putri dan sangat gemar mengoleksi serta membaca novel ini pernah menjalankan tugas sebagai dokter PTT di kabupaten Semarang Jawa Tengah selama 3 tahun. Pernah bergabung dengan Dr. Tedjo Handoyo & Associates sebagai dokter penanggung jawab medical check up sekaligus dokter in house clinic di beberapa hotel bintang empat dan lima di Jakarta dari tahun 2003 sampai dengan 2012. Saat ini bekerja sebagai dosen anatomi di FK UKI sejak tahun 2012. Ini adalah pengalaman keduanya dalam menulis book chapter.



apt. Imrawati, S.Si., M.Si. lahir di Ujung Pandang, pada 8 Juni 1974. Tercatat sebagai lulusan Sarjana Farmasi dan Apoteker di Universitas Hasanuddin, lulusan Magister Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung. Wanita yang kerap disapa Ira ini adalah anak dari pasangan Haruna (ayah) dan Nurhayati (ibu). Aktif sebagai Dosen DPK LLDIKTI IX di Program Studi Sarjana Farmasi Universitas Almarisah Madani Makassar. Saat ini aktif sebagai pengurus MPP Aliansi Dosen Perguruan Tinggi Swasta Indonesia (ADPERTISI)



Novita Sari, S.Si., M.Sc. lahir di Banyuwangi, pada 19 November 1990. Ia tercatat sebagai lulusan Sarjana Biologi Universitas Negeri Malang dan Magister Biologi Universitas Gadjah Mada. Saat ini Novita bekerja sebagai Dosen di Program Studi Teknologi Bank Darah STIKES Wira Husada Yogyakarta.



dr. Ronny, Sp.Par.K. Lahir di Jakarta, pada 12 April 1978. Mendapatkan gelar Dokter Umum dari Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia pada tahun 2003 kemudian melanjutkan studi Program Studi Dokter Spesialis Parasitologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dan lulus di tahun 2017. Anak dari (alm) Dede Prawira dan Janti Sutantri, saat ini bekerja sebagai dosen di Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia. Sebelumnya bertugas di Puskesmas Werang, kec. Sano Nggoang dan Puskesmas Orong kec. Welak, Kabupaten Manggarai Barat, Nusa Tenggara Timur. Selain itu aktif sebagai asesor akreditasi laboratorium kesehatan sejak 2017.