

616: 9362
8m
E e



**EVALUASI LAPANGAN
OptiMAL™ UNTUK DIAGNOSIS
MALARIA FALCIPARUM DAN MALARIA VIVAX
DI DAERAH DENGAN KEJADIAN LUAR BIASA MALARIA
DI KECAMATAN PURWONEGORO DAN BANJARNEGARA
KABUPATEN BANJARNEGARA**

PUGUD SAMODRO

TESIS

**Untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh
Gelar Dokter Spesialis Penyakit Dalam
Program Pendidikan Dokter Spesialis-1**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS – 1
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT DOKTER KARIADI
SEMARANG**


2002

HALAMAN PENGESAHAN

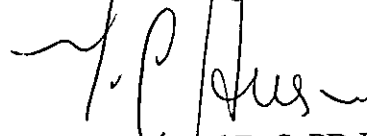
- 1. JUDUL PENELITIAN** : Evaluasi lapangan OptiMAL™ untuk diagnosis malaria falciparum dan malaria vivax di daerah dengan kejadian luar biasa malaria di kecamatan Purwonegoro dan Banjarnegara Kabupaten Banjarnegara.
- 2. RUANG LINGKUP** : Penyakit Tropik dan Infeksi Penyakit Dalam.
- 3. PELAKSANA PENELITIAN**
- a. Nama Lengkap : Pugud Samodro
- b. Peserta : PPDS-1 Ilmu Penyakit Dalam FK Uni versitas Diponegoro / Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang.
- 4. PEMBIMBING PENELITIAN** Dr. M. Hussein Gasem, PhD, SpPD-KPTI
- 5. KONSULTAN** : Prof. DR.Dr. Soeharyo Hadisaputro, SpPD-KPTI
Dr. Budi Riyanto, MSc, SpPD-KPTI
Dr. Edi Dharmana, MSc, PhD
Dr. Lily Herawati, MKes

Semarang, Agustus 2002

Peneliti

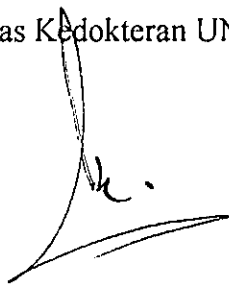

(Pugud Samodro)

Pembimbing


(Dr. M. Hussein Gasem, PhD, SpPD-KPTI)

Penelitian ini dilaksanakan
di Kecamatan Purwonegoro dan Banjarnegara
Kabupaten Banjarnegara
sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Dokter Spesialis Penyakit Dalam
di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro /
Rumah Sakit Dokter Kariadi
Semarang

Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran UNDIP



(DR. Dr. Darmono, SpPD-KE)

KPS PPDS-I Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran UNDIP



(Dr. Murni Indrasti, SpPD-KGH)

UCAPAN TERIMAKASIH

Dengan memanjatkan puji syukur kami panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas berkah dan rahmatNya, sehingga kami dapat menyelesaikan laporan penelitian tentang EVALUASI LAPANGAN OptiMAL™ UNTUK DIAGNOSIS MALARIA FALCIPARUM DAN MALARIA VIVAX DI DAERAH DENGAN KEJADIAN LUAR BIASA MALARIA DI KECAMATAN PURWONEGORO DAN BANJARNEGARA KABUPATEN BANJARNEGARA. Laporan penelitian ini disusun sebagai karya tulis akhir dalam rangka pendidikan dokter spesialis 1 Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RS Dr. Kariadi Semarang.

OptiMAL™ merupakan alat diagnostik untuk malaria falciparum dan vivax yang relatif baru dan dapat dikerjakan dengan cepat dan praktis. Sejauh yang kami ketahui, OptiMAL™ belum pernah di evaluasi di Indonesia, oleh sebab itu kami melakukan evaluasi diagnostik OptiMAL™ di daerah dengan kejadian luar biasa malaria di Kabupaten Banjarnegara.

Kami menyadari bahwa penelitian ini tidak mungkin dapat terlaksana tanpa bantuan berbagai pihak, sehingga pada kesempatan ini kami menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Dr. Muhammad Hussein Gasem, PhD, SpPD-KPTI, yang berkenan sebagai pembimbing penelitian ini.
2. Prof. DR. Dr. Soeharyo Hadisaputro, SpPD-KPTI, yang berkenan sebagai konsultan pada penelitian ini.

UPT-PUSTAK-UNDIP	
No. Daft:	362/15/PP/0
Tgl.	26 Mei 105

3. Dr. Budiriyanto , MSc, SpPD-KPTI, sebagai Kepala Sub Bagian Penyakit Tropik Infeksi dan berkenan sebagai konsultan pada penelitian ini.
4. Dr. Edi Dharmana, MSc, PhD, berkenan sebagai konsultan parasitologi pada penelitian ini.
5. Dr. Lily Herawati MKes, sebagai Kasie P2M Dinas Kesehatan Tk. I Propinsi Jawa Tengah yang telah membantu pelaksanaan penelitian ini di lapangan sekaligus sebagai konsultan pada penelitian ini.
6. Dr. F. Soemanto PM, MSc, SpPD-KGEH selaku koordinator tim penyusunan proposal penelitian dan anggota tim proposal di Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP Semarang yang telah banyak membantu kami dalam penyusunan penelitian ini.
7. Dr. H. Masrifan Djamil MPH, sebagai Kepala Dinas Kesehatan Tk. II Banjarnegara yang mengizinkan dan membantu pelaksanaan penelitian di wilayah kerja beliau.
8. DR.Dr. Darmono, SpPD-KE, sebagai Kepala Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP / RS dr. Kariadi Semarang atas segala bimbingan dan nasehat selama kami mengikuti pendidikan keahlian ini.
9. Dr. Murni Indrasti SpPD-KGH, selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP yang telah banyak memberikan bimbingan dan pengarahan selama kami mengikuti pendidikan keahlian ini.
10. Kepala Puskesmas Merden dan Puskesmas Pagedongan yang telah mengizinkan wilayah kerjanya untuk pelaksanaan penelitian ini.
11. Staf Dinas Kesehatan Tk II Banjarnegara yang telah banyak membantu pelaksanaan di lapangan penelitian ini.

12. Sejawat residen Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/ RS Dr. Kariadi Semarang, atas segala bantuan dan kerja sama yang aktif selama mengikuti pendidikan kealian ini.
13. Kedua orang tua yang selama ini mendoakan dan memberi dorongan semangat untuk menyelesaikan pendidikan .
14. Istri dan anakku tercinta yang telah memberikan dorongan semangat dan pengorbanan serta kesetiaan selama mengikuti pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.

Akhirnya kepada semua pihak yang tidak dapat kami sebutkan namanya satu persatu, kami mengucapkan terima kasih dan semoga karya akhir ini dapat dimanfaatkan sebagai sumbangsih di bidang diagnosis malaria pada khususnya dan Ilmu Penyakit Dalam pada umumnya. Amien

DAFTAR ISI

	Halaman
Ucapan terima kasih	i
Daftar isi	iv
Daftar tabel dan gambar	v
<i>Abstract</i>	vii
Abstrak	ix
BAB I. Pendahuluan	1
1.1. Latar belakang penelitian	1
1.2. Rumusan masalah	3
1.3. Manfaat penelitian	3
BAB II. Tinjauan pustaka	4
II.1 Definisi	4
II.2 Etiologi dan patogenesis	4
II.3 Diagnosis malaria	8
3.1 Pemeriksaan mikroskopik (konvensional)	8
3.2 <i>Quantitative Buffy Coat (QBC) malaria</i>	9
3.3 Metode Kawamoto	9
3.4 Diagnosis serologik	10
3.5 PCR	11
II.4 Kerangka teori	15
II.5 Kerangka konsep	16
BAB III. Tujuan penelitian	17
- Tujuan umum	17
- Tujuan khusus	17

BAB IV . Bahan dan metodologi penelitian	18
IV. 1 Desain penelitian	18
IV. 2 Tempat dan waktu	18
IV.3 <i>Gold standard</i>	18
IV.4 Populasi penelitian	18
IV.5 Kriteria inklusi-eksklusi	19
IV. 6 Besar sampel	20
IV.7 Bahan dan alat	21
IV.8 Definisi operasional	21
IV.9 Cara pengumpulan data	23
9.1 Cara kerja	23
9.2 Alur penelitian	25
IV.10 Analisis statistik	25
BAB V. Hasil penelitian	26
BAB VI. Pembahasan	35
BAB VII. Ringkasan, kesimpulan dan saran	42
Daftar Pustaka	45

Lampiran : - *Informed Consent*
 - Kuesioner penelitian

DAFTAR TABEL DAN GAMBAR

DAFTAR TABEL	HAL.
Tabel 1. Distribusi umur dan jenis kelamin penderita dengan dugaan klinis malaria	26
Tabel 2. Perbandingan hasil pemeriksaan mikroskopik dan OptiMAL	27
Tabel 3. Derajat kepositifan <i>P. vivax</i> dan <i>P. falciparum</i> OptiMAL terhadap hasil pemeriksaan mikroskopik pada penderita dengan dugaan klinis malaria	28
Tabel 4. Tabel 2 x 2 nilai diagnostik <i>P. vivax</i> OptiMAL pada penderita dengan dugaan klinis malaria pada titik potong positif 1	28
Tabel 5. Tabel 2 x 2 nilai diagnostik <i>P. vivax</i> OptiMAL pada penderita dengan dugaan klinis malaria pada titik potong positif 2	29
Tabel 6. Tabel 2 x 2 nilai diagnostik <i>P. vivax</i> OptiMAL pada penderita dengan dugaan klinis malaria pada titik potong positif 3	29
Tabel 7. Nilai Se, Sp, 1-Sp, PV+,PV-, akurasi <i>P. vivax</i> OptiMAL pada penderita dengan dugaan klinis malaria pada semua titik potong	30
Tabel 8. Tabel 2 x 2 nilai diagnostik <i>P. falciparum</i> OptiMAL pada penderita dengan dugaan klinis malaria pada titik potong positif 1	30
Tabel 9. Tabel 2 x 2 nilai diagnostik <i>P. falciparum</i> OptiMAL pada penderita dengan dugaan klinis malaria pada titik potong positif 2	31
Tabel 10. Tabel 2 x 2 nilai diagnostik <i>P. falciparum</i> OptiMAL pada penderita dengan dugaan klinis malaria pada titik potong positif 3	31
Tabel 11. Nilai Se, Sp, 1-Sp, PV+,PV-, akurasi <i>P. falciparum</i> OptiMAL pada penderita dengan dugaan klinis malaria pada semua titik potong.	32
Tabel 12. Beberapa penelitian OptiMAL di berbagai negara	40

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Peragaan pemeriksaan OptiMAL dan interpretasi hasil	14
Gambar 2. Kerangka teori	15
Gambar 3. Kerangka konsep	16
Gambar 4. Alur penelitian	25
Gambar 5. Kurva ROC untuk penderita dengan klinis demam malaria vivax	33
Gambar 6. Kurva ROC untuk penderita dengan klinis demam malaria falciparum	34

Abstract

Malaria has been increasing in Central Java Province, Indonesia and outbreaks of malaria have occurred in some areas of the province.

Recently, a new rapid malaria detection test, OptiMAL (Flow Inc., Portland, Oregon, USA, also produced by DiaMed, Cressier, Switzerland), was introduced. This test is based on detection of an enzyme produced by live parasites, parasite lactate dehydrogenase (pLDH), and has the ability to differentiate the four major Plasmodium species associated with human malaria (*Plasmodium vivax*, *P. falciparum*, *P. ovale*, and *P. malariae*) in under 10 minutes.

The objectives of the study was to evaluate the diagnostic values and the applicability of the test in patients with clinical suspicion of malaria in rural areas during malaria outbreak (March 2002) in Banjarnegara Regency, Central of Java Province, Indonesia. A conventional microscopic diagnosis with Giemsa stain was used as a gold standard. Whole blood samples were obtained from 93 patients with clinical suspicion of having malaria. For *P. falciparum*, using a cut off-point 1-positive (1+) of staining intensity, the OptiMAL test, the sensitivity was 85,7 % (95%CI: 78,-92,8 %) and the specificity was 89,9 % (95%CI : 83,8-95,9%), with positive predictive value (PPV) of 60 % (95% CI : 50,2-69,8%), a negative predictive value (NPV) of 97,3 % (95%CI : 93,9-100,6 %) and an accurate value of 89,3 % (95% CI : 83-95,6 %). For *P. vivax*, using a cut off-point 1-positive (1+), the sensitivity was 92,7 % (95 %CI : 87,6-97,8 %), the specificity was 96,1 % (95%CI : 92,2-100,2 %), with a PPV of 95 % (95% CI : 90,5-99,5 %), a NPV of 94,3 % (95 % CI : 89,6-99 %) and an accurate value of 94, 6% (95 % CI : 90,1-99,1 %).

The *K (kappa)* agreement between two readers for *P. falciparum* was 0,96 (95% CI : 92-99%) and *P. vivax* was 0,97 (95 % CI : 93-100 %).

We conclude that the OptiMAL test had good sensitivity and specificity and can be performed easily and quickly. Despite it the cost is relatively expensive compared to conventional methode, this test is valuable an rural health centers with limited microscopic diagnosis facilities, and also in emergency clinics.

Abstrak

Malaria meningkat kasusnya di Propinsi Jawa Tengah, Indonesia dan Kejadian Luar Biasa malaria terjadi di beberapa tempat di dalam Propinsi.

Baru-baru ini, sebuah tes pendeteksi malaria metode cepat, OptiMAL (produksi Flow Inc., Portland, Oregon, USA, juga diproduksi oleh DiaMed, Cressier, Swiss) telah diperkenalkan. Tes ini bekerja atas dasar terdeteksinya enzim parasit laktat dehidrogenase (pLDH) yang diproduksi oleh parasit yang hidup dan mempunyai kemampuan untuk membedakan ke 4 spesies Plasmodium yang menginfeksi manusia (*Plasmodium vivax*, *P. falciparum*, *P. ovale* dan *P. malariae*) dalam waktu 10 menit.

Tujuan penelitian ini adalah mengevaluasi nilai-nilai diagnostik dan aplikasi tes ini pada penderita dengan dugaan klinis malaria di daerah perifer selama Kejadian Luar Biasa malaria (Maret 2002) di Kabupaten Banjarnegara, Propinsi Jawa Tengah, Indonesia. Pemeriksaan mikroskopik dengan pewarnaan Giemsa digunakan sebagai baku emas. Sebanyak 93 darah dari penderita diduga klinis malaria diikuti sertakan dalam penelitian ini. Untuk *P. falciparum*, dengan menggunakan titik potong positif 1, tes OptiMAL 85,7% (95% CI : 78,6-92,8%) sensitif dan 89,9% (95% CI : 83,8-95,9%) spesifik, dengan nilai ramal positif 60% (95% CI : 50,2 – 69,8%), nilai ramal negatif 97,3% (95% CI : 93,9 – 100,6%) dan akurasi 89,3% (95% CI : 83 – 95,6%). Untuk *P. vivax*, dengan menggunakan titik potong positif 1, sensitifitasnya adalah 92,7% (95% CI : 87,6 – 97,8%), spesifisitasnya 96,1% (95% CI : 92,2 - 100,2%), nilai ramal positif 95% (95% CI : 90,5 – 99,5%), nilai ramal negatif 94,3% (95% CI : 89,6- 99%) dan nilai akurasi 94,6% (95% CI : 90,1 – 99,1%).

Indeks *Kappa* diantara dua pemeriksa untuk *P. falciparum* 0,96 (95% CI : 92-99%) dan *P. vivax* 0,97 (95% CI : 93 – 100%).

Kami berkesimpulan bahwa tes OptiMAL mempunyai sensitifitas dan spesifisitas yang baik dan dapat dipergunakan dengan mudah dan cepat. Meskipun harganya relatif mahal dibandingkan dengan metode konvensional, tes ini bermanfaat dipusat kesehatan di perifer dengan fasilitas diagnosis mikroskopik yang terbatas dan juga di klinik – klinik gawat darurat.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Pada awal milenium ke 3 ini penyakit infeksi malaria masih menjadi problem kesehatan di dunia pada umumnya dan di Indonesia pada khususnya. Insiden di Indonesia masih cukup tinggi terutama di Indonesia bagian timur.^{1,2} Di Jawa Bali terdapat pada tempat tertentu, namun akhir-akhir ini timbul masalah yang cukup serius yaitu adanya Kejadian Luar Biasa (KLB) malaria (peningkatan jumlah kasus malaria) di Kecamatan Kemranjen, Somagede, Sumpiuh dan Tambak di Kabupaten Banyumas Jawa Tengah.³ Bahkan akhir-akhir ini KLB meluas sampai Kecamatan Purwonegoro Kabupaten Banjarnegara.

Malaria adalah penyakit infeksi yang disebabkan parasit malaria, suatu protozoa darah yang termasuk genus *Plasmodium*. Terdapat 4 spesies yang menginfeksi manusia yaitu *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* dan *P. malariae*. Dari keempat plasmodium yang diketahui, *P. falciparum* mempunyai siklus hidup (aseksual) terpendek di dalam hati selain itu juga menyerang semua bentuk sel darah merah sehingga dapat menyebabkan komplikasi yang berat / fatal, karena itu malaria falciparum diperlukan diagnosis yang cepat dan tepat agar penatalaksanaannya dapat segera diberikan.⁴

Kabupaten Banjarnegara merupakan salah satu dari 35 Daerah Tingkat II yang terletak pada jalur pegunungan di bagian tengah wilayah Jawa Tengah sebelah barat. Kecamatan Purwonegoro dan Banjarnegara terletak di bagian tengah dan selatan Kabupaten Banjarnegara yang merupakan lembah sungai Serayu dan bagian dari pegunungan Serayu.⁵ Data laporan kasus malaria mingguan di Kecamatan Purwonegoro

yang termasuk wilayah kerja Puskesmas Merden menunjukkan bahwa kasus muncul pada bulan Juni 2001 di desa Kaliagir dan Karanganyar. Sedangkan di desa Kalitengah kasus malaria didapatkan pada bulan Agustus 2001 sebanyak 2 kasus dari sebelumnya tidak ada. Pada bulan-bulan selanjutnya mengalami peningkatan dan bahkan pada bulan Januari dan Februari 2002 meningkat pesat sebanyak 356 dan 250 kasus. Data laporan kasus malaria mingguan di Kecamatan Banjarnegara di wilayah kerja Puskesmas Pagedongan pada bulan Januari 2002 sebanyak 93 kasus dan pada bulan Februari 2002 meningkat sebanyak 235 kasus. Atas dasar hal-hal tersebut diatas, maka penelitian ini dilaksanakan di daerah tersebut .⁶

Informasi dari Dinas Kesehatan Jawa Tengah mengatakan bahwa jumlah tenaga JMD (Juru Malaria Desa) di Puskesmas-puskesmas di Jawa dan tenaga terampil dengan mikroskopik semakin berkurang yang disebabkan oleh usia tua (pensiun), dan pelatihan memerlukan waktu yang lama sedangkan metode konvensional (mikroskopik) saat ini masih merupakan metode yang digunakan sebagai standar pemeriksaan . Dengan adanya problematika diatas maka dipandang perlu adanya metode pemeriksaan yang cepat, praktis / mudah dikerjakan tapi tidak mengurangi akurasi.⁷

Baru-baru ini ditemukan suatu alat yang sederhana, cepat dan memberikan hasil yang akurat oleh *Flow's OptiMAL test Portland USA* (sudah dibuat oleh DiaMed,Swiss) dengan menggunakan metode *immunochromatographic test* untuk mendeteksi antigen malaria yang terdapat dalam sirkulasi darah manusia yang terinfeksi *Plasmodium falciparum*. Alat ini dapat mendeteksi *P.falciparum* melalui antigen spesifik *parasite lactate dehydrogenase* (pLDH) yang hanya dimiliki oleh *P. falciparum* yang akan ditangkap oleh antibodi monoklonal yang terdapat pada alat OptiMALTM ini. Antibodi

monoklonal ke dua ditambahkan untuk mendeteksi adanya pLDH yang dimiliki oleh *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* serta *P. malariae*. Dengan hanya memerlukan 7 langkah untuk dapat mengetahui hasilnya, sehingga hanya memerlukan waktu tidak lebih dari 10-15 menit diagnosis dapat kita dapatkan. Dalam pengujian di beberapa negara alat ini memberikan hasil yang sangat memuaskan dengan sensitifitas dan spesifisitas yang tinggi.^{8,9}

Mengingat latar belakang tersebut di atas dan masih sedikitnya penelitian mengenai *rapid diagnostic test* terutama di daerah dengan KLB malaria maka penelitian ini dikerjakan di lapangan di Kecamatan Purwonegoro dan Banjarnegara Kabupaten Banjarnegara.

1.2 PERUMUSAN MASALAH

Berdasar latar belakang yang telah disebutkan diatas, maka masalah yang diajukan pada penelitian ini adalah :

- Bagaimana sensitifitas dan spesifisitas, akurasi, nilai ramal negatif, nilai ramal positif dari OptiMAL™ untuk mendiagnosis malaria falciparum dan malaria vivax.

1.3 MANFAAT PENELITIAN

OptiMAL™ diharapkan dapat menjadi salah satu alternatif pilihan penunjang diagnostik dalam menegakkan diagnosis malaria falciparum dan malaria vivax secara cepat dan praktis terutama di daerah KLB malaria (lapangan) yang jauh dari sarana laboratorium.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 DEFINISI

Malaria merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh protozoa dari genus *Plasmodium* dengan gambaran klinik yang ditandai dengan serangan demam paroksismal yang periodik disertai atau tidak anemia dan splenomegali.^{1,4}

II.2 ETIOLOGI DAN PATOGENESIS

Terdapat 4 spesies yang menginfeksi manusia yaitu *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*. Siklus hidup semua spesies parasit malaria adalah sama, yaitu mengalami stadium-stadium yang berpindah dari vektor nyamuk ke manusia dan kembali ke nyamuk lagi. Terdiri dari siklus seksual (sporogoni) yang berlangsung pada nyamuk *Anopheles* dan siklus aseksual yang berlangsung pada manusia yang terdiri dari fase eritrosit dan fase yang berlangsung didalam parenkim sel hepar. Khusus pada *P. vivax* dan *P. ovale*, sebagian trophozoit hepar tidak langsung membelah tetapi ada yang menjadi bentuk hipnozoit. Hipnozoit tersebut dapat tinggal di dalam sel hepar selama berbulan-bulan sampai bertahun-tahun dan pada suatu saat (bila imunitas tubuh menurun) dapat mengalami aktifasi dengan membelah diri sehingga dapat menimbulkan relaps (kambuh).^{1,4}

Dari keempat plasmodium yang menginfeksi manusia, hanya *P. falciparum* yang sering bersifat ganas oleh karena dalam waktu relatif singkat menyerang semua bentuk sel darah merah dalam jumlah yang besar sehingga menimbulkan berbagai komplikasi di dalam organ tubuh yang berat.^{1,4}

P. falciparum sering memberikan komplikasi malaria berat terutama pada penderita dewasa tanpa kekebalan tubuh (non imun).^{10,11}

P. falciparum mempunyai siklus hidup sebagian dalam tubuh manusia (aseksual) dan sebagian dalam tubuh nyamuk *Anopheles* (seksual). Diawali dengan gigitan nyamuk *Anopheles* betina maka dilepaskanlah sporozoit ke dalam darah dan dalam beberapa menit melekat dan menyerang sel hati melalui pengikatan reseptor hepatosit untuk protein trombospondin dan serum properdin yang terletak pada permukaan basolateral hepatosit.¹² Pengikatan ini dapat terjadi oleh karena adanya protein pada permukaan sporozoit yang mengandung suatu rana homolog terhadap rana pengikat dari trombospondin. Di dalam hati, sporozoit tumbuh dengan pembelahan yang kuat (proses *schizogoni*). Dalam 5 – 7 hari skizon – skizon ini menjadi matur dan melepaskan beribu-ribu merozoit yang kemudian memasuki sirkulasi. Merozoit yang dilepaskan ini akan masuk dalam sel RES di limpa dan mengadakan fagositosis serta filtrasi. Merozoit yang lolos dari filtrasi dan fagositosis akan menginvasi eritrosit dan selanjutnya parasit berkembang biak secara aseksual dalam eritrosit. Bentuk aseksual parasit dalam eritrosit inilah yang bertanggung jawab dalam patogenesis terjadinya malaria pada manusia. Bentuk aseksual dalam eritrosit ini dikenal sebagai bentuk trophozoit (*ring-form trophozoit*), bila pada fase ini di periksa dengan mikroskop elektron akan tampak suatu tonjolan (*knob*) pada sel darah merah yang terinfeksi *P. falciparum* yang merupakan perubahan morfologi yang menyolok.^{11,12}

Parasit dalam eritrosit secara garis besar mengalami 2 stadium, yaitu stadium cincin pada 24 jam pertama dan stadium matur pada 24 jam ke dua. Permukaan eritrosit yang terinfeksi parasit pada stadium pertama akan terdapat antigen RESA (*Ring*

Erythrocyte Surface Antigen) yang akan menghilang setelah parasit masuk stadium matur. Pada stadium matur permukaan membran eritrosit akan mengalami penonjolan dan membentuk apa yang disebut sebagai *knob* dengan *Histidine Rich Protein -1* sebagai komponen utamanya. Kilejan, dkk. (1979) pertama kali melaporkan bahwa pada *knob* ini terdapat *Histidine Rich Protein (HRP-Pf)*. Sekurang-kurangnya dikenal empat macam protein pada malaria falciparum, yaitu: *Histidine Rich Protein -1 (Pf HRP-1)*, *Pf HRP -2*, *Erythrocyt Membrane Protein -1 (EMP -1)* dan *EMP -2* yang berlokasi pada *knob* tersebut. *Pf HRP -1* merupakan protein sitoaderen pada permukaan tonjolan, *Pf EMP* berupa material padat elektron terdapat dibawah tonjolan sedang *Pf-HRP-2* merupakan protein yang larut dalam air dan disekresi ekstrasel oleh sel darah merah sehingga bisa dideteksi dalam plasma penderita yang terinfeksi *P. falciparum*.¹²

Panmalarial antigen merupakan antigen yang dihasilkan oleh *P. falciparum*, *P. vivax*, mungkin *P. ovale*.^{13,14} Mason dan kawan-kawan (2001) telah melaporkan bahwa terdapat tiga kasus infeksi *P. malariae* yang terdeteksi melalui ICT malaria P.f/P.v di dua daerah di Asia Tenggara yang berbeda.¹⁵

Antigen berikutnya yang telah diteliti ialah *parasite lactate dehydrogenase* (pLDH). Antigen tersebut merupakan metabolit enzim yang dihasilkan oleh bentuk aseksual dan seksual parasit malaria secara intraseluler. Antigen mempunyai 2 bentuk yang dapat dibedakan berasal dari *P. falciparum* dan genus *Plasmodium* secara keseluruhan.^{16,17}

Pada dasarnya setiap orang dapat terkena malaria. Perbedaan prevalensi menurut umur dan jenis kelamin sebenarnya berkaitan dengan perbedaan derajat kekebalan karena

variasi keterpaparan gigitan nyamuk.¹⁸ Pada daerah endemis malaria yang stabil, malaria berat terutama terdapat pada anak sedangkan orang dewasa umumnya hanya menderita malaria ringan. Di daerah dengan endemisitas rendah, malaria berat terjadi tanpa memandang usia.¹⁹

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa wanita mempunyai respon imun yang lebih kuat dibandingkan dengan laki-laki, namun kehamilan menambah risiko malaria. Malaria pada wanita hamil mempunyai dampak yang buruk terhadap kesehatan ibu dan anak.¹⁸ Keadaan ini diduga disebabkan oleh menurunnya imunitas terutama imunitas seluler dengan mekanisme yang belum diketahui secara pasti. Diduga penyebabnya ialah penurunan imunitas lokal plasenta uterus serta meningkatnya kadar hormon steroid.¹⁹

Faktor-faktor genetik pada manusia dapat mempengaruhi terjadinya malaria dengan pencegahan invasi parasit ke dalam sel, mengubah respon imunologik atau mengurangi keterpaparan terhadap vektor. Beberapa faktor genetik bersifat protektif terhadap malaria ialah golongan darah Duffy negatif, hemoglobin S yang menyebabkan *sickle cell anemia*, thalasemia (alfa dan beta), hemoglobinopati lainnya (HbF dan HbE), defisiensi G-6-PD, ovalositosis.¹⁸

Mekanisme imunologi malaria berat melibatkan imunitas seluler dan humoral yang kompleks. Limpa memegang peranan penting dalam mekanisme imunologi malaria akut. Pada malaria falciparum limpa memfagositosis eritrosit tanpa parasit maupun yang mengandung parasit. Proses pembersihan oleh limpa merupakan mekanisme penting dalam pertahanan tubuh dan patogenesis anemia pada malaria.¹⁹

Beberapa studi menunjukkan bahwa malaria berat jarang ditemukan pada anak dengan marasmus atau kwasiorkor. Defisiensi zat besi dan riboflavin juga dilaporkan mempunyai efek protektif terhadap malaria.¹⁹

II.3 DIAGNOSIS MALARIA

Diagnosis malaria dapat ditegakkan berdasarkan beberapa hal, antara lain dengan gambaran klinik yang sesuai dengan malaria, pemeriksaan mikroskopik, serologik dan yang terbaru dengan *Rapid Diagnostic Test* (RDT). Diagnosis pasti malaria bila ditemukan adanya parasit malaria pada preparat (sediaan) darah tepi dengan pemeriksaan mikroskopik^{20,21}

II.3.1 Pemeriksaan mikroskopik (metode konvensional)

Pada saat ini dimana diagnosis malaria masih dilakukan dengan menggunakan metode konvensional yaitu dengan pewarnaan *Giemsa* yang dikembangkan oleh Ross sejak tahun 1903. Ada 2 cara untuk pembuatan preparat :

- Preparat darah tebal, dengan menggunakan 3 tetesan darah dan dengan preparat ini lebih banyak kemungkinan ditemukannya parasit malaria bahkan dikatakan 20 kali lebih cepat ditemukannya parasit daripada preparat darah tipis.²⁰
- Preparat darah tipis, lebih tepat untuk mengkonfirmasi jenis / spesies preparat selain itu juga dapat melihat perubahan bentuk eritrosit. Jadi dengan preparat ini dapat membedakan keempat spesies plasmodium.²⁰

Metode konvensional ini memerlukan biaya yang relatif murah tetapi membutuhkan waktu cukup lama untuk proses pewarnaan dan untuk interpretasinya diperlukan tenaga terlatih dan berpengalaman.^{20,21}

II.3.2 *Quantitative Buffy Coat (QBC)* malaria.

Metode ini merupakan tes diagnostik cepat untuk deteksi parasit malaria dengan cara stratifikasi sentrifugal. Darah yang diambil pada lambung kapiler akan membentuk stratifikasi (lapisan) yang disebut *buffy coat* dan parasit malaria terkonsentrasi pada lapisan ini. Pemeriksaan ini berdasar pada DNA dan RNA parasit dengan pengecatan *acridine orange* kemudian dilihat dengan mikroskop *fluorescence* dimana nukleus terlihat hijau dan sitoplasma terlihat merah. Metode ini yang ditemukan oleh Wardlaw dan Levine tahun 1983, 10 kali lebih sensitif dari pada metode konvensional oleh karena darah yang digunakan sampel 55-65 μ l bila dibandingkan metode konvensional yang hanya menggunakan 0,1-0,25 μ l. Sensitivitas metode ini berkisar 92 % dan spesifisitas 83,5 %.²¹

Metode ini menggunakan fasilitas laboratorium yang lebih lengkap oleh karena harus ada sentrifuge dan mikroskop *fluorescence* yang umumnya tidak tersedia di laboratorium darah.²¹

II.3.3 Metode Kawamoto.

Metode ini dikembangkan tahun 1991 oleh Kawamoto, dengan menggunakan sediaan darah tebal dan tipis seperti pada pulasan konvensional kemudian diwarnai dengan *acridine orange* (1-2 tetes) dan dilihat dalam mikroskop cahaya biasa dengan menyisipkan *interference* filter dibawah kondensor mikroskop dan memakai cahaya halogen atau sinar matahari sehingga menghasilkan mikroskop *fluorescence*.²¹

Dibanding dengan cara konvensional metode ini lebih cepat, tetapi masih tetap menggunakan mikroskop walau lebih sederhana bila dibandingkan dengan metode *QBC*. Sensitivitasnya 69,8 % dan spesifisitasnya 81,05 %.²¹

II.3.4 Diagnosis Serologik.

Dengan metode ini dapat mendeteksi antibodi maupun antigen malaria, ELISA merupakan metode yang dapat digunakan pada diagnosis serologik ini dengan mendeteksi antigen pada malaria. Metode ini memerlukan waktu relatif lama sekitar 2-4 jam selain itu juga memerlukan sarana laboratorium yang lengkap.²¹

Metode yang akhir-akhir ini banyak dikembangkan adalah *Rapid Diagnostic Test* (RDT) dengan teknik imunokromatografi. Tes ini dikenalkan oleh Shiff.dkk (1993), dengan menggunakan Parasight^R-F test yang diproduksi pertama kali oleh Becton Dickinson dan pada tahun 1997 ditemukan metode pemeriksaan dengan menggunakan alat ICT Malaria-Pf dengan mekanisme kerja yang sama, hanya alat ini lebih praktis dan simpel. Mekanisme kerjanya berdasarkan adanya antigen pada *P. falciparum* yang berupa *Plasmodium falciparum histidine rich protein -2* (*Pf HRP -2*), merupakan protein yang disintesa oleh *P. falciparum* yang bersifat larut dalam air dan dilepaskan ke dalam plasma dari rupturnya eritrosit yang terinfeksi.²¹⁻²⁶

Pengujian ini menggunakan plasma darah yang terinfeksi sebagai antigen dan menggunakan dua antibodi monoklonal yang spesifik terhadap antigen *Pf HRP-2* (ditemukan oleh Taylor, dkk). Salah satu antibodi ditempelkan pada *colloidal gold* dan diresapkan ke dalam bantalan sampel, sedang antibodi kedua diimobilisasikan membentuk garis-garis melintang pada membran test. 10 µl darah diteteskan ke bantalan sampel dimana proses lysis terjadi dan antigen *Pf HRP-2* yang ada akan mengikat antibodi yang berlabel *colloidal gold*.²³

Pada saat meneteskan *running buffer* (berisi sodium azide, sebagai pengawet) pada bantalan sampel, darah dan antibodi berlabel *colloidal gold* akan bergerak ke atas

pada membran tes melewati garis antibodi ke dua . pada sampel positif, kompleks Pf HRP -2 dengan antibodi berlabel *colloidal gold* akan ditangkap oleh antibodi pada membran dan membentuk garis warna merah muda. Untuk sampel negatif tidak terjadi pembentukan garis warna merah muda pada garis tes.²³

OptiMAL menggunakan dipstik yang dilapisi dengan antibodi monoklonal melawan enzim metabolik intraseluler (pLDH). Antigen pLDH dilepaskan oleh eritrosit yang terinfeksi parasit malaria. Perbedaan pLDH yang dihasilkan oleh parasit malaria terletak pada antigen yang berbeda pada isoform pLDH.⁸

II.3.5 PCR (*Polymerase Chain Reactions*).

Metode ini menggunakan teknik biologi molekuler dan dapat mendeteksi DNA malaria melalui reaksi berantai polimerase dan visualisasinya menggunakan elektroforesis serta pembacaannya dibawah iluminasi sinar ultra violet, metode ini menggunakan peralatan (*thermocycler*) dan reagen yang mahal dengan waktu yang dibutuhkan sekitar 4 jam dan memerlukan ketrampilan yang memadai.²¹

Dibawah ini akan diterangkan tatacara penggunaan OptiMAL dalam membantu menegakkan diagnosis malaria falciparum dan vivax.

Peralatan dan reagensia yang dibutuhkan dalam pemeriksaan OptiMAL :

- Tes kit dengan kemasan individual yang berisi monoklonal antibodi spesifik yang terdapat pada bantalan sampel dan garis pita yang melintang pada membran tes.
- Tabung konjugat (*conjugate wells*) dan tabung pembersih (*wash wells*)
- Botol *buffer*.

- Pipet kapiler .
- Jarum / lancet dan desinfektan

Prosedur pemeriksaan yang harus dilakukan adalah sebagai berikut :

1. Teteskan 1 tetes buffer ke dalam tabung konjugat dan 4 tetes buffer kedalam tabung pembersih, tunggu 1 menit.
2. Ambil darah dengan pipet kapiler sampai sebanyak garis hitam di pipet (~10 μ L)
3. Tambahkan darah yang terdapat pada pipet kapiler ke tabung konjugat.
4. Letakkan dipstik secara vertikal di tabung konjugat dan biarkan selama 10 menit.
5. Darah akan bermigrasi melalui bantalan filter dan pita kontrol akan terlihat.
6. Pindahkan dipstik dari tabung konjugat kedalam tabung pencuci dan biarkan sampai dipstik terlihat bersih.
7. Ketika pita kontrol terlihat jelas (dalam 5-10 menit), maka hasil sudah dapat dibaca.

Pembacaan hasil OptiMAL : ^{7,13}

Penafsiran hasil pemeriksaan menggunakan acuan strip warna untuk menentukan adanya reaksi antigen antibodi yang terdapat pada sampel darah penderita. Pemeriksaan dinyatakan positif (+) apabila dua atau tiga garis terlihat pada dipstik. Setiap adanya tanda garis pada daerah 1 atau 2 menunjukkan hasil positif. Pemeriksaan tetap dinyatakan positif meskipun garis 1 atau 2 yang muncul terlihat lebih samar atau lebih pekat dibandingkan garis C (kontrol).

Positif (+) 1 : bila garis pada pita / garis 1 dan atau 2 terlihat samar bila dibandingkan dengan pita / garis kontrol.

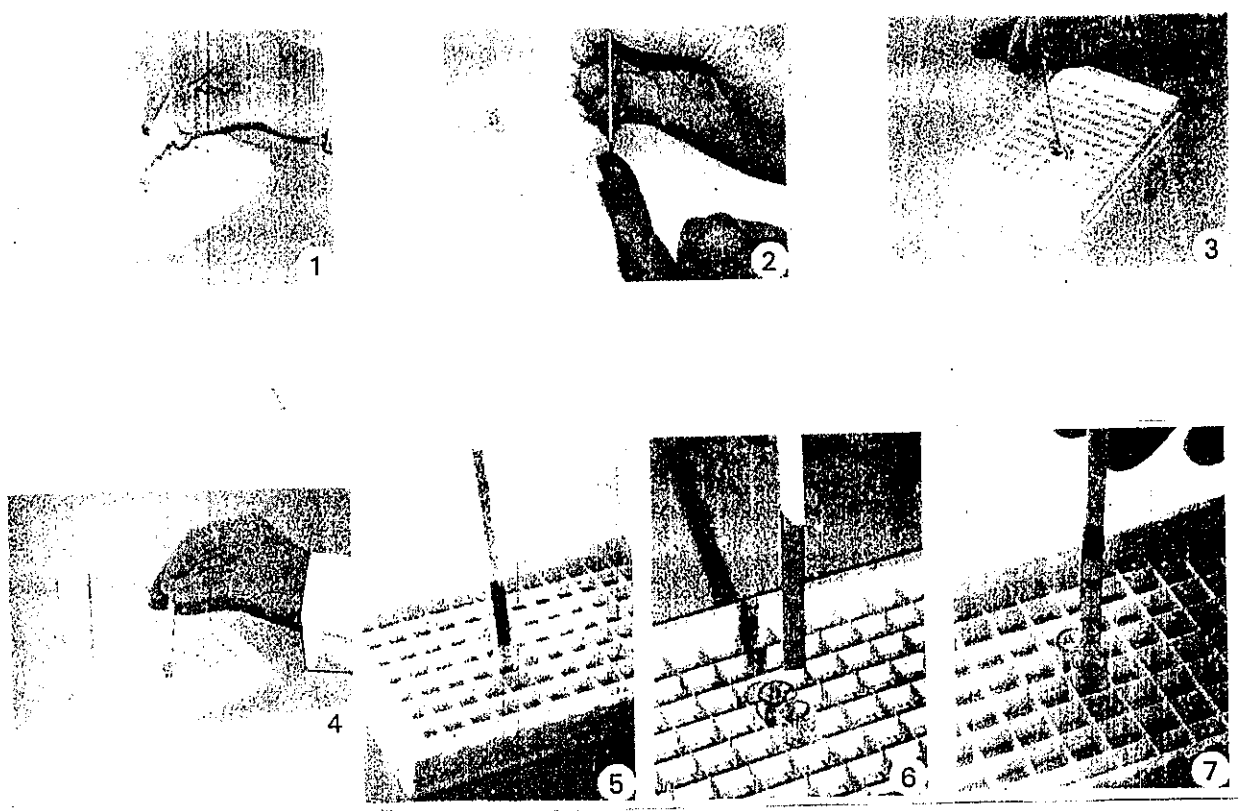
Positif (+) 2 : bila garis pada pita 1 dan atau 2 terlihat sama kuatnya dengan garis kontrol.

Positif (+) 3 : bila garis pada pita 1 dan atau 2 terlihat lebih kuat / lebih jelas bila dibandingkan dengan garis kontrol.

Hasil pengujian dinyatakan negatif (-) apabila hanya terlihat garis C (kontrol). Dan hasil pengujian dinyatakan tidak sah apabila garis kontrol (C) tidak muncul. Bila hal ini terjadi, pemeriksaan harus diulang.

Hal-hal yang perlu diperhatikan pada pemeriksaan ini adalah :

- Seperti tes diagnostik lain, hasil pemeriksaan harus dikonfirmasi dengan keadaan klinis dan temuan laboratorium.
- Positif palsu dapat terjadi pada penderita yang telah mendapatkan terapi dengan anti malaria. Iqbal dkk (1999) melaporkan bahwa antigen pLDH masih dijumpai dalam darah 10 hari setelah pemberian terapi anti malaria,²⁷ sedangkan Rubio dkk (2001) melaporkan bahwa pLDH terdapat dalam darah 17 hari setelah pemberian terapi anti malaria.²⁸
- Negatif palsu dapat terjadi :
 - jumlah parasit dalam darah kurang dari 100/mm³.^{8,27}



Positive for
P. falciparum



Positive for
P. vivax
P. ovalae
P. malariae



Negative



Invalid
test

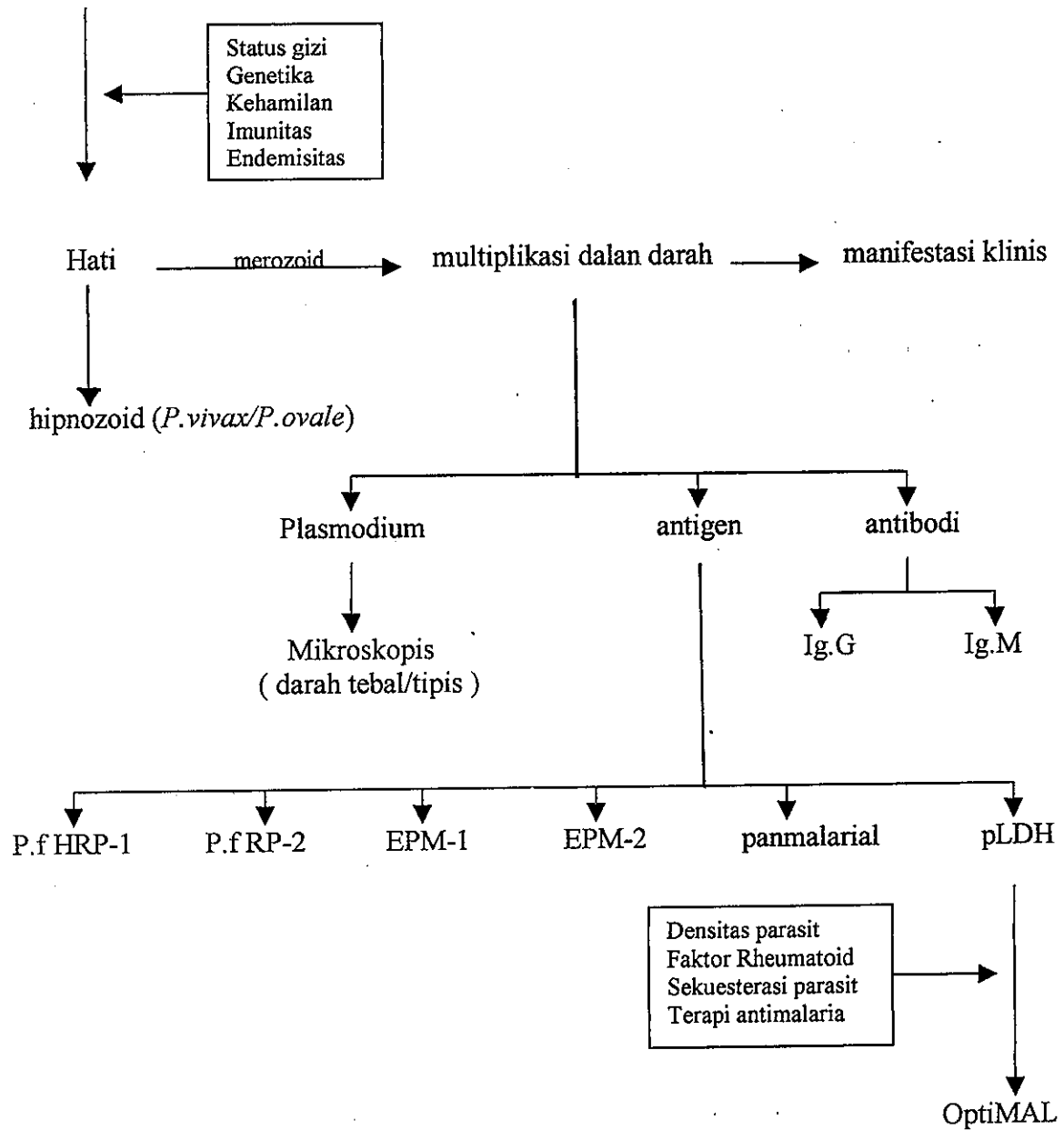


Invalid
test (in-
sufficiently
cleared)

Gambar 1 : Peragaan pemeriksaan dan interpretasi hasil OptiMAL

II.4 KERANGKA TEORI

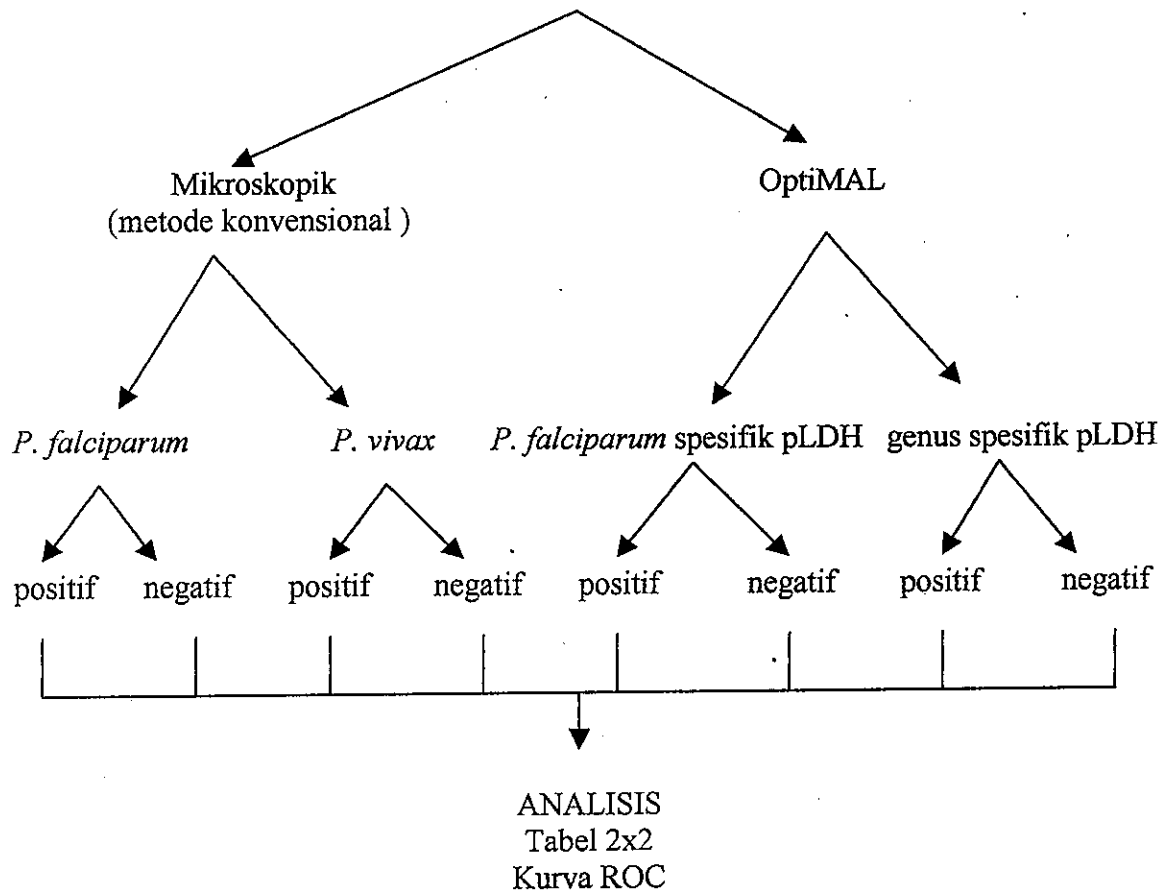
Gigitan nyamuk Anopheles betina



Gambar 2. Kerangka teori

II.5 KERANGKA KONSEP

Manifestasi klinik
Demam intermiten/hektik 2 hari atau lebih disertai satu atau lebih tanda-tanda klinik :
anemia, pembesaran limpa, sakit kepala, penurunan kesadaran, kejang, kencing berwarna gelap



Gambar 3. Kerangka konsep

BAB III

TUJUAN PENELITIAN

TUJUAN UMUM :

Untuk mengevaluasi OptiMAL sebagai tes diagnostik malaria falciparum dan malaria vivax di daerah dengan Kejadian Luar Biasa malaria di Kecamatan Purwonegoro dan Banjarnegara Kabupaten Banjarnegara.

TUJUAN KHUSUS :

Untuk mengetahui nilai diagnostik pemeriksaan OptiMAL yang meliputi :

1. Menilai sensitifitas (Se)
2. Menilai spesifisitas (Sp)
3. Menilai nilai ramal positif
4. Menilai nilai ramal negatif
5. Menilai akurasi
6. Menilai *Kappa* untuk mengukur kesesuaian hasil antara 2 orang pemeriksa OptiMAL.

BAB IV

BAHAN DAN METODOLOGI PENELITIAN

IV.1 DESAIN PENELITIAN

Desain penelitian adalah potong lintang (*cross sectional*) untuk mengukur nilai diagnostik (*diagnostic value / diagnostic performance*) dari suatu tes diagnostik OptiMAL.

IV.2 TEMPAT DAN WAKTU

Penelitian ini dilakukan di desa Kalitengah Kecamatan Purwonegoro, desa Gunung Jati dan Pagedongan Kecamatan Banjarnegara Kabupaten Banjarnegara. Waktu penelitian dimulai dari bulan Februari 2002 .

IV.3 BAKU EMAS (*GOLD STANDARD*)

Baku emas pada penelitian ini adalah pemeriksaan mikroskopik konvensional. Pemeriksaan dinyatakan positif bila ditemukan parasit *P. falciparum* dan *P. vivax* pada sediaan darah tepi dengan pemeriksaan mikroskop (trophozoit bentuk cincin, skizon dan atau gametosit).

IV.4 POPULASI PENELITIAN

1. Populasi referen (rujukan) pada penelitian ini adalah semua penduduk yang secara klinik diduga menderita demam malaria berusia 14 tahun atau lebih yang bertempat tinggal di Kabupaten Banjarnegara.
2. Populasi studi : penderita klinik diduga demam malaria di desa yang mengalami KLB malaria di Kecamatan Purwonegoro dan Banjarnegara Kabupaten Banjarnegara dalam periode Februari – Maret 2002.
3. Responden penelitian : populasi studi yang memenuhi kriteria inklusi.

IV.5 KRITERIA INKLUSI-EKSKLUSI

- ◆ Kriteria inklusi bagi penderita untuk dapat diikutsertakan pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

a. Penderita dengan demam intermiten atau demam hektik 2 hari atau lebih dengan suhu waktu pemeriksaan $> 38,5^{\circ} \text{C}$, diukur secara aksiler, atau mempunyai riwayat demam dalam waktu 72 jam terakhir disertai satu atau lebih gejala / tanda klinik sebagai berikut :^{29,30}

1. Anemia (Hb kurang dari 12gr%)
2. Pembesaran limpa
3. Sakit kepala
4. Penurunan kesadaran
5. Kejang-kejang
6. Kencing berwarna gelap ("*blackwater fever*")

b. Usia lebih atau sama dengan 14 tahun

c. Bertempat tinggal di Kecamatan Purwonegoro dan Banjarnegara Kabupaten Banjarnegara.

d. Bersedia sebagai responden penelitian.

- ◆ Kriteria eksklusi adalah sebagai berikut :

- Penderita dengan riwayat pernah atau sedang mendapat obat anti malaria dalam 2 minggu sebelum pemeriksaan.

IV.6 BESAR SAMPEL (RESPONDEN)

Responden adalah anggota populasi penelitian yang dipilih dan memenuhi kriteria sampel selama rentan waktu yang telah ditentukan atau sampai terpenuhi jumlah sampel.

Jumlah sampel pada penelitian ini dihitung dengan menggunakan rumus dibawah ini .

Menurut Smits (1998) dari *Royal Tropical Institute*, Amsterdam : ³¹

$$n = \frac{(p \times (1 - p))}{s.e.^2}$$
$$= \frac{(0.8 \times 0.2)}{0,025^2} = 256$$

Keterangan :

- n = jumlah sampel
p = sensitifitas (diperkirakan) 80% (0,8)
s.e. = *standard error* sebesar 2,5%

Dari perhitungan rumus diatas dapat dihitung jumlah sampel sebanyak 256 sampel .

IV.7 BAHAN DAN ALAT

- catatan medik penderita
- formulir observasi
- alat pemeriksaan fisik (termometer, dll)
- timer
- marker
- slide mikroskop (*gold standard*)
- cat Giemsa
- mikroskop cahaya
- OptiMal test kits, yang berisi : - dipstick
 - 2 botol reagen (*buffer*)
 - tabung konjugat
 - tabung pencuci
 - pemegang tabung
 - tabung kapiler
- lancet steril dan desinfektan

IV.8 DEFINISI OPERASIONAL

1. Demam intermiten

Tipe demam intermiten yaitu bila suhu badan turun ke tingkat yang normal selama beberapa jam dalam satu hari.

2. Demam hektik

tipe demam hektik yaitu bila suhu badan berangsur angsur naik ke tingkat yang tinggi pada malam hari dan turun ke tingkat yang normal pada pagi / siang hari dan sering disertai dengan keluhan menggigil dan berkeringat.

3. Splenomegali yaitu terabanya lien dibawah arkus kosta pada waktu inspirasi dalam dan diukur dengan sentimeter menurut Hacket.

4. Metode konvensional yaitu metode yang biasa digunakan untuk pemeriksaan plasmodium malaria dengan menggunakan preparat darah slide, pengecatan giemsa dan mikroskop cahaya.

5. *Blackwater fever* yaitu berubahnya warna urine pada penderita malaria falciparum berat oleh karena banyaknya pemecahan hemoglobin, sehingga menimbulkan hemoglobinuria

6. Anemia adalah penurunan konsentrasi hemoglobin (Hb) dibawah 12 gr% atau hematokrit kurang dari 37 %.

7. Penurunan kesadaran yaitu apatis, delirium, somnolen, sopor dan koma.

8. Kejang-kejang yaitu kejang berulang lebih dari 2 kali/24jam setelah pendinginan pada hipertermia.

9. OptiMAL kits adalah suatu alat sederhana dan praktis untuk mendeteksi antigen pLDH yang ada pada *P. falciparum* dan *P. vivax* dengan menggunakan dipstik yang berlabel antibodi spesifik .

IV.9 CARA PENGUMPULAN DATA

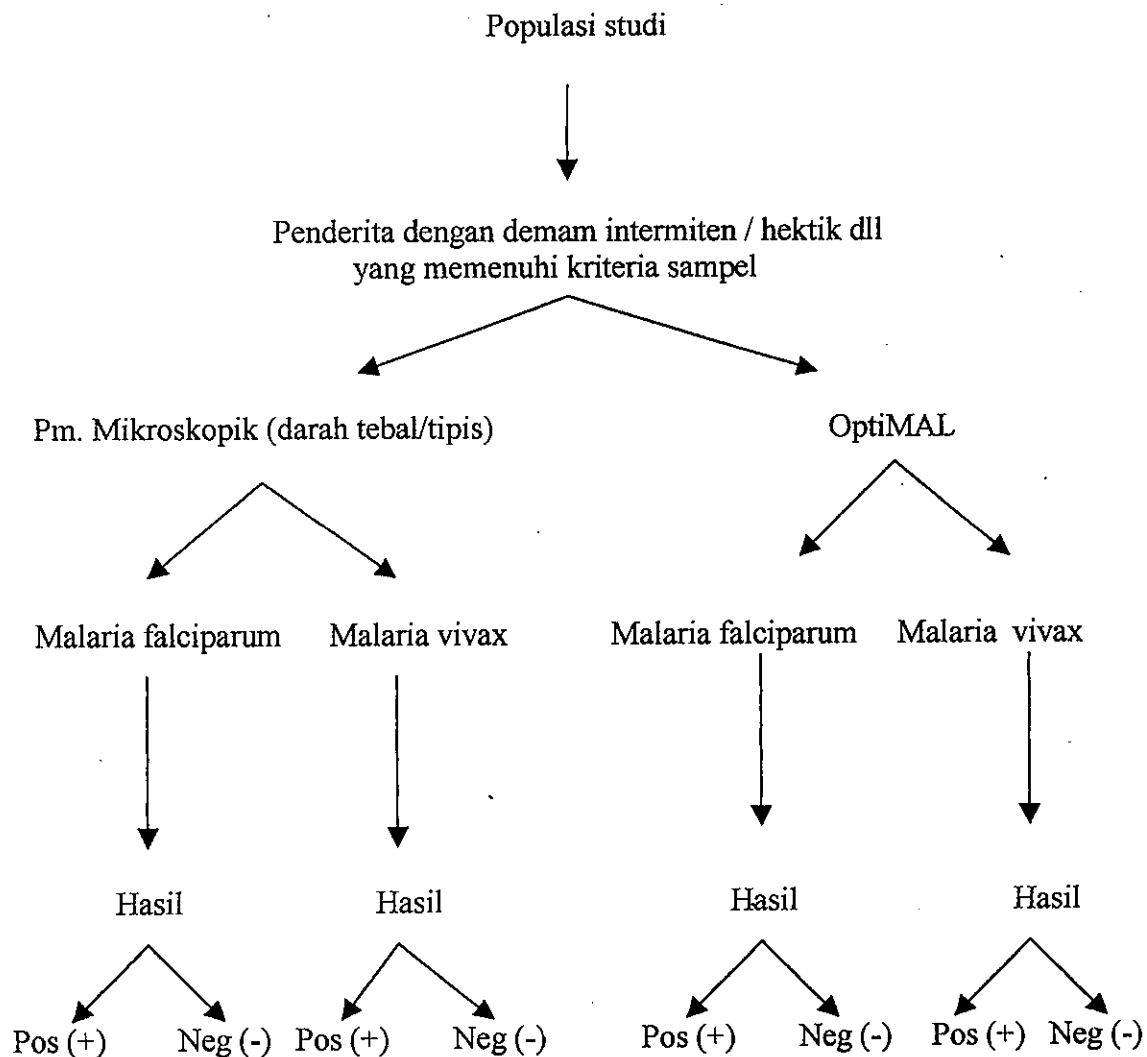
IV.9.1 CARA KERJA

- Penderita yang berobat dengan demam intermiten atau hektik di daerah yang mengalami KLB malaria di Kecamatan Purwonegoro dan Banjarnegara Kabupaten Banjarnegara yang memenuhi kriteria sampel, dipilih sebagai calon untuk sampel penelitian.
- Sebelum penelitian dimulai dijelaskan kepada responden tentang tujuan penelitian, prosedur pemeriksaan dan manfaat yang akan diperoleh.
- Responden yang setuju dilakukan penelitian diminta bukti persetujuan secara tertulis dengan membubuhkan tanda tangan atau cap jempol.
- Penderita tersebut kemudian dicatat nama, umur, jenis kelamin, lama menderita sakit, alamat dan anamnesis lain yang diperlukan untuk kepentingan penelitian.
- Pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan mikroskopis darah tebal dan tipis dan untuk tabung kapiler OptiMAL, dilakukan atas persetujuan tertulis dari penderita atau orang yang bertanggung jawab terhadap penderita.
- Selanjutnya darah untuk mikroskopik dibawa ke laboratorium untuk dilakukan pengecatan dan pemeriksaan mikroskop, sedang darah dalam tabung kapiler untuk pemeriksaan OptiMAL diperiksa diatas meja datar di dalam ruangan .
- Pemeriksaan darah untuk mikroskopik dibuat 2 sediaan, preparat darah tebal dan darah tipis. Sediaan darah tebal dan darah tipis dilakukan pengecatan dengan Giemsa 10 % dan diperiksa pada mikroskop cahaya dengan pembesaran 1000 x oleh petugas laboratorium Dinkes Banjarnegara. Petugas laboratorium tidak

mengetahui diagnosis pasien atau hasil OptiMAL. Sediaan darah dianggap negatif jika tidak ditemukan parasit pada mikroskop paling sedikit pembesaran 100 x.

- Secara simultan dilakukan pemeriksaan OptiMAL oleh pemeriksa lain yang tidak mengetahui hasil pemeriksaan mikroskopik.
- OptiMAL dilakukan pembacaan hasil oleh 2 orang pemeriksa untuk dinilai kesesuaiannya (nilai *Kappa*).
- Sediaan darah tebal dan tipis dilakukan pengecekan ulang pemeriksaan mikroskopik oleh petugas laboratorium yang telah berpengalaman di Semarang. Petugas laboratorium tidak mengetahui diagnosis pasien atau hasil OptiMAL. Sediaan darah dianggap negatif jika tidak ditemukan parasit pada mikroskop dengan pembesaran paling sedikit 200 x.
- Hasil pemeriksaan dicatat pada formulir penelitian yang telah disediakan dan dianalisa secara studi potong lintang.
- Setelah jumlah sampel / waktu terpenuhi, dibuat laporan hasil penelitian.

IV.9.2 ALUR PENELITIAN



Catatan : Pemeriksaan mikroskopik dan OptiMAL dilakukan secara *blinded*

Gambar 4. Alur penelitian

IV.10 ANALISIS STATISTIK

Data yang terkumpul ditabulasi kemudian diproses secara manual dan untuk mengetahui nilai diagnostik digunakan tabel 2x2, disamping itu juga dihitung besarnya *95% Confidence interval*. Sedang untuk mendapatkan sensitifitas dan spesifisitas terbaik yang dapat diterima dengan menggunakan *trade-off* pada kurva ROC. Indeks *Kappa* untuk menilai kesesuaian antara dua orang pemeriksa secara *blinded* tentang hasil tes OptiMAL menggunakan rumus ketidaksesuaian klinis (*clinical disagreement*).³²

BAB V

HASIL PENELITIAN

Selama penelitian telah terkumpul 93 sampel yang memenuhi kriteria klinik diduga demam malaria. Dari semua sampel ini dilakukan pemeriksaan OptiMAL dan pemeriksaan mikroskopik tetes darah tebal dan tipis dari darah yang sama oleh dua orang pemeriksa dan selanjutnya setelah selesai, baru dilakukan perhitungan dan dianalisa. Dari populasi tersebut terdiri dari laki-laki sebanyak 52 sampel dan wanita sebanyak 41 sampel. Distribusi sampel berdasarkan golongan usia terbanyak diduduki oleh golongan usia 31 – 40 tahun.

Tabel I. Distribusi umur dan jenis kelamin penderita dengan diduga klinis malaria

Umur	Laki –laki	Wanita	Total
<20	10	4	14
21 – 30	8	10	18
31 – 40	13	17	30
41 – 50	10	4	14
51 – 60	8	5	13
>60	3	1	4
Total	52	41	93

Tabel 2. Perbandingan hasil pemeriksaan mikroskopik dan OptiMAL

Spesies	Hasil OptiMAL	Hasil mikroskopik		
		Positif	Negatif	Total
<i>P. vivax</i>	Positif	38	2	40
	Negatif	3	50	53
	Total	41	52	93
<i>P. falciparum</i>	Positif	12	8	20
	Negatif	2	71	73
	Total	14	79	93

Dari 93 sampel yang dilakukan pemeriksaan OptiMAL dan pemeriksaan mikroskopik, didapatkan 59 % (55 dari 93) penderita yang terdeteksi melalui pemeriksaan mikroskopik terinfeksi malaria. Diantara yang positif terdeteksi malaria, *P. vivax* terdapat pada 74,5 % (41 dari 55) penderita sedangkan *P. falciparum* terdapat pada 25,5 % (14 dari 55) penderita (tabel 2).

Pada pemeriksaan OptiMAL menunjukkan hasil 64,5 % (60 dari 93) penderita positif malaria. *P. vivax* terdapat pada 66,7 % (40 dari 60) penderita, sedangkan *P. falciparum* terdapat pada 33,3 % (20 dari 60) penderita.

Dibawah ini diperlihatkan tabel derajat kepositifan *P.vivax* dan *P. falciparum* terhadap hasil pemeriksaan mikroskopik pada penderita dengan dugaan klinis malaria.

Tabel 3. Derajat kepositifan *P. vivax* dan *P. falciparum* OptiMAL terhadap hasil pemeriksaan mikroskopik pada penderita dengan dugaan klinis malaria

Mikroskopik	OptiMAL				Total
	-	+1	+2	+3	
<i>P. vivax</i>					
+	3	20	4	14	41
-	50	2	-	-	52
Total	53	22	4	14	93
<i>P. falciparum</i>					
+	2	11	1	-	14
-	71	8	-	-	77
Total	73	19	1	-	93

Dibawah ini akan diperlihatkan tabel 2 x 2 nilai diagnostik *P. vivax* OptiMAL pada penderita dengan dugaan klinis malaria pada berbagai titik potong.

Tabel 4. Tabel 2 x 2 nilai diagnostik *P. vivax* OptiMAL pada penderita dengan dugaan klinis malaria pada titik potong positif 1

	OptiMAL	Mikroskopik	
		+	-
+		38	2
-		3	50

Sensitifitas : 92,7 % (95 % CI : 87,6 – 97,8 %)
 Spesifisitas : 96,1 % (95 % CI : 92,2 – 100 %)
 Nilai ramal + : 95 % (95 % CI : 87,6 – 97,8 %)
 Nilai ramal - : 94,3 % (95 % CI : 89,6 – 99 %)
 Akurasi : 94,6 % (95 % CI : 90,1 – 99,1 %)

Tabel 5. Tabel 2 x 2 nilai diagnostik *P. vivax* OptiMAL pada penderita dengan dugaan klinis malaria pada titik potong positif 2

OptiMAL	Mikroskopik	
	+	-
+	18	0
-	23	52

Sensitifitas : 43,9 % (95 % CI :33,9-53,9 %)
 Spesifisitas : 100 % (95 % CI: 100 %)
 Nilai ramal + : 100 % (95 % CI: 100 %)
 Nilai ramal - : 69,3 % (95 % CI : 59,9-78,7 %)
 Akurasi : 75,3 % (95 % CI : 66,5-84,1 %)

Tabel 6. Tabel 2 x 2 nilai diagnostik *P. vivax* OptiMAL pada penderita dengan dugaan klinis malaria pada titik potong positif 3

OptiMAL	Mikroskopik	
	+	-
+	14	0
-	27	52

Sensitifitas : 34,1 % (95 % CI : 24,5-43,7 %)
 Spesifisitas : 100 % (95 % CI: 100 %)
 Nilai ramal + : 100% (95 % CI: 100 %)
 Nilai ramal - : 65,8 % (95 % CI : 56,2-75,4 %)
 Akurasi : 70,9 % (95 % CI : 61,7-80,1 %)

Berdasarkan tabel – tabel diatas dapat dibuat satu tabel nilai sensitifitas, spesifisitas (1 – Sp), nilai ramal positif, nilai ramal negatif dan akurasi dari nilai *P. vivax* OptiMAL pada penderita dengan dugaan klinis malaria pada berbagai titik potong.

Tabel 7. Nilai Se, Sp, 1 – Sp, PV +, PV - , akurasi *P. vivax* OptiMAL pada penderita dengan dugaan klinis malaria pada semua titik potong

Titik potong OptiMAL	Se	Sp	1 - Sp	PV +	PV -	Akurasi
+ 1	92,7	96,2	3,8	95	94,3	94,6
+2	43,9	100	0	100	69,3	75,3
+3	34,1	100	0	100	65,8	70,9

Keterangan :

Se : sensitifitas

PV + : nilai ramal positif

Sp : spesifisitas

PV - : nilai ramal negatif

1 – Sp : 1 – spesifisitas

Dibawah ini akan ditunjukkan tabel-tabel 2 x 2 nilai diagnostik *P. falciparum* OptiMAL pada penderita dengan dugaan klinis malaria pada berbagai titik potong.

Tabel 8. Tabel 2 x 2 nilai diagnostik *P. falciparum* OptiMAL pada penderita dengan dugaan klinis malaria pada titik potong positif 1

OptiMAL	Mikroskopik	
	+	-
+	12	8
-	2	71

Sensitifitas : 85,7 % (95 % CI : 78 – 82,8 %)

Spesifisitas : 89,9 % (95 % CI : 83,8 – 95,9 %)

Nilai ramal +	: 60 %	(95 % CI : 50,2 – 69,8 %)
Nilai ramal -	: 97,3 %	(95 % CI : 93,9 – 100 %)
Akurasi	: 89,3 %	(95 % CI : 83 – 95,6 %)
Prevalensi	: 15 %	(95 % CI : 7,7 – 22,3 %)

Tabel 9. Tabel 2 x 2 nilai diagnostik *P. falciparum* OptiMAL pada penderita dengan dugaan klinis malaria pada titik potong positif 2

OptiMAL	Mikroskopik	
	+	-
+	1	0
-	13	79

Sensitifitas	: 7,1 %	(95 % CI : 1,9-12,3 %)
Spesifisitas	: 100 %	(95 % CI: 100 %)
Nilai ramal +	: 100 %	(95 % CI: 100 %)
Nilai ramal -	: 85,9 %	(95 % CI : 78,9-92,9 %)
Akurasi	: 86 %	(95 % CI : 79-93 %)

Tabel 10. Tabel 2 x 2 nilai diagnostik *P. falciparum* OptiMAL pada penderita dengan dugaan klinis malaria pada titik potong positif 3

OptiMAL	Mikroskopik	
	+	-
+	0	0
-	14	79

Sensitifitas	: 0 %
Spesifisitas	: 100 % (95 % CI: 100 %)

Nilai ramal + : 0 %
 Nilai ramal - : 84,9 % (95 % CI : 77,6-92,2 %)
 Akurasi : 84,9 % (95 % CI : 77,6-92,2 %)

Berdasarkan tabel – tabel diatas dapat dibuat satu tabel nilai sensitifitas, spesifisitas (1 – Sp), nilai ramal positif, nilai ramal negatif dan akurasi dari nilai *P. falciparum* OptiMAL pada penderita dengan dugaan klinis malaria pada berbagai titik potong.

Tabel 11. Nilai Se, Sp, 1 – Sp, PV +, PV - , akurasi *P. falciparum* OptiMAL pada penderita dengan dugaan klinis malaria pada semua titik potong

Titik potong OptiMAL	Se	Sp	1 - Sp	PV +	PV -	Akurasi
+ 1	85,7	89,9	10,1	60	97,3	89,2
+2	7,1	100	0	100	85,9	86
+3	0	100	0	0	84,9	84,9

Keterangan :

Se : sensitifitas

PV + : nilai ramal positif

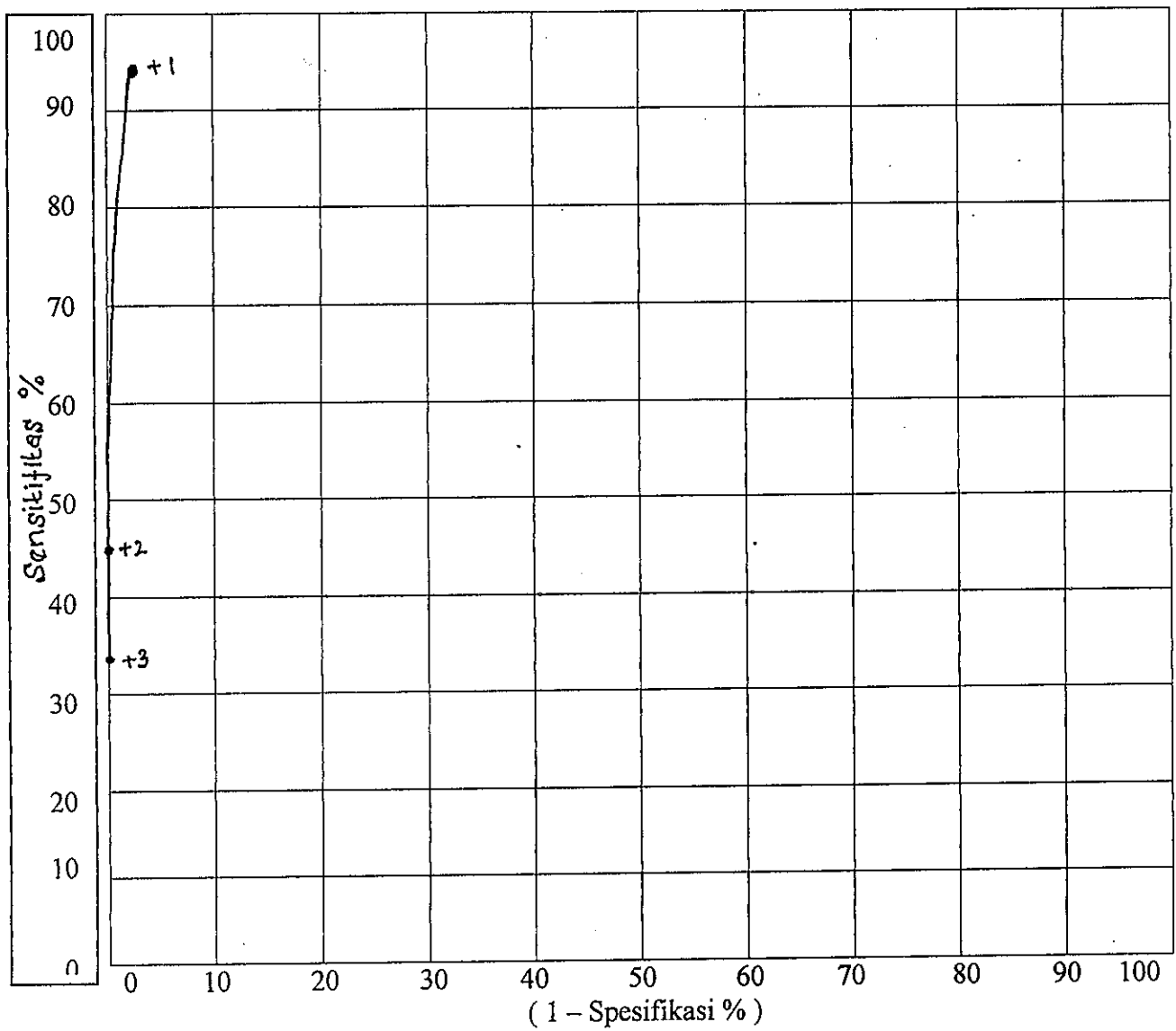
Sp : spesifisitas

PV - : nilai ramal negatif

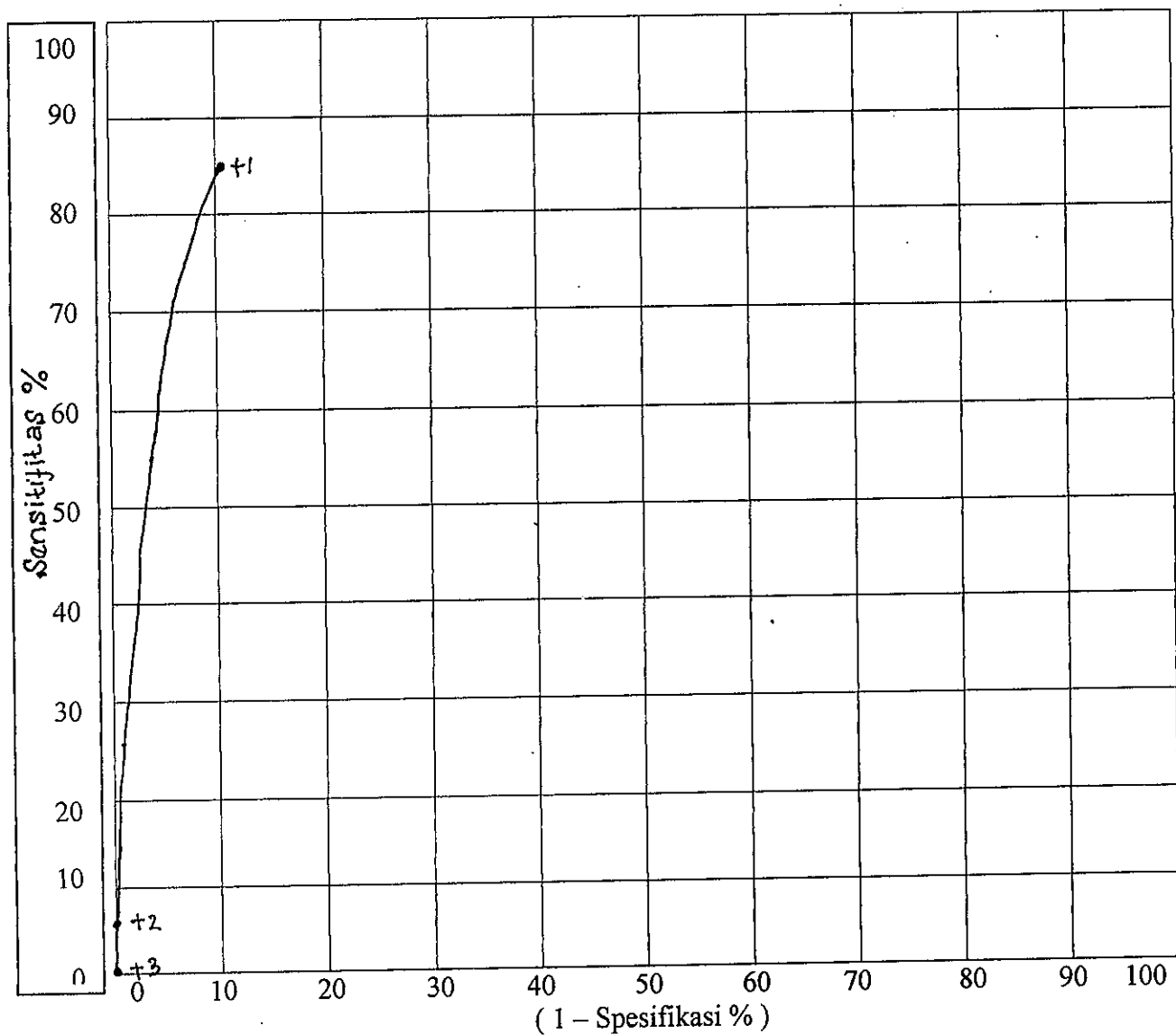
1 – Sp : 1 - spesifisitas

Indeks *Kappa* untuk *P. vivax* adalah 0,97 (95 % CI : 93 – 100 %), sedangkan untuk *P. falciparum* adalah 0,96 (95 % CI : 92 – 99 %).

Dibawah ini akan ditampilkan kurva ROC penderita dengan klinis malaria vivax dan falciparum



Gambar 5. Kurva ROC untuk penderita dengan klinis demam malaria vivax



Gambar 6. Kurva ROC untuk penderita dengan klinis demam malaria falciparum

BAB VI

PEMBAHASAN

Pada evaluasi lapangan KLB malaria di Kabupaten Banjarnegara, OptiMAL menunjukkan nilai diagnostik yang baik. Sensitivitas 92,7 % , spesifitas 96,1 % untuk *P. vivax* dan sensitivitas 85,7 %, spesifitas 89,9 % untuk *P. falciparum*.

Uji diagnostik yang ideal adalah suatu uji yang dapat memberikan hasil positif pada semua subyek yang sakit dan negatif pada subyek yang sehat. Kejadian tersebut dapat terjadi bila suatu uji diagnostik mempunyai nilai indeks sensitivitas dan spesifitas masing-masing 100 %. Keadaan tersebut sangat jarang ditemukan . Hampir semua uji diagnostik terdapat kemungkinan untuk diperoleh hasil positif pada subyek yang sehat (*false positive*) dan negatif pada subyek yang sakit (*false negative*).³³

Dalam kurun waktu 10 tahun terakhir, tes diagnosis malaria metode cepat telah dikembangkan dengan tehnik imunokromatografi.³⁴ Alat diagnostik ini diharapkan dapat membantu mengontrol malaria, memonitor terapi, mendeteksi resistensi obat malaria dan menurunkan mortalitas serta morbiditas.⁸ Telah banyak penelitian dilakukan terhadap berbagai alat diagnosis malaria metode cepat ini termasuk pada situasi tertentu seperti pada keadaan gawat darurat, epidemi malaria, para wisatawan yang baru berkunjung ke daerah endemik malaria dan lain sebagainya.³⁴⁻³⁷ OptiMAL merupakan salah satu alat diagnosis malaria metode cepat yang sedang diteliti di beberapa negara. Bahkan pada penelitian terakhir (Mankhambo dkk, 2002) OptiMAL digunakan untuk mendeteksi adanya *P. falciparum* di placenta.³⁸

Dari 93 penderita yang diduga klinis malaria terdapat 59 % diantaranya ditemukan positif parasit malaria pada pemeriksaan mikroskopik, sedangkan 64,5 % terdeteksi melalui tes OptiMAL (tabel 2). Terdapat beberapa kemungkinan hal ini terjadi termasuk 1) kelemahan OptiMal dalam mendeteksi parasit yang jumlahnya rendah (<100/ μ l), 2) kenyataan bahwa OptiMAL mendeteksi hanya parasit hidup yang memproduksi pLDH, 3) sekuestrasi dari parasit, 4) reaksi positif palsu.⁸

Untuk *P. vivax* terdapat 2 kasus yang terdeteksi oleh OptiMAL tetapi tidak ditemukan parasit pada pemeriksaan mikroskopik. Sedangkan pada *P. falciparum* 8 kasus yang terdeteksi oleh OptiMAL Hal ini terjadi mungkin reaksi positif palsu pada penderita yang kemungkinan mempunyai faktor reumatoid positif. Seperti yang dilaporkan oleh Laferi dkk (1997) bahwa pada orang yang sehat terdapat 5 % yang mempunyai faktor reumatoid positif (bahkan pada usia >.65 tahun meningkat prevalensinya menjadi 20 %).³⁹ Penelitian Grobusch dkk (1999) dan Iqbal dkk (2000) menunjukkan adanya reaksi silang terhadap orang yang faktor reumatoidnya positif dengan pemeriksaan OptiMAL Hanya saja OptiMAL lebih sedikit menghasilkan reaksi silang dibandingkan dengan ICT Pf dan Parasight-F.⁴⁰⁻⁴² Grobusch dkk (1999) mendapatkan 3,3 % positif palsu pada OptiMAL sedangkan ICT Pf 6,6 % dan Parasight-F 16,5 % dari 91 penderita yang faktor reumatoid positif.⁴⁰

Tiga kasus terdeteksi *P. vivax* oleh pemeriksaan mikroskopik namun tak terdeteksi oleh OptiMAL Sedangkan 2 kasus terdeteksi *P. falciparum* oleh pemeriksaan mikroskopik tetapi tidak dapat dideteksi oleh OptiMAL. Kemungkinan hal ini terjadi oleh karena jumlah parasit pada kelima penderita sangat rendah (<100/ μ l). Palmer dkk (1998) melaporkan sensitifitas yang tinggi untuk mendeteksi adanya *P. vivax* dan *P. falciparum* pada densitas

parasit $>100/\mu\text{l}$ tetapi menurun 40 % untuk *P. vivax* dan 67 % untuk *P. falciparum* pada densitas rendah ($<100/\mu\text{l}$).⁸ Peneliti lain Iqbal dkk (1999) melaporkan OptiMAL mempunyai sensitifitas yang baik (97%) pada jumlah parasit yang tinggi ($>100/\mu\text{l}$) tetapi menurun menjadi 59% pada densitas parasit ($<100/\mu\text{l}$) dan menurun lagi 39 % bila densitas parasit $<50/\mu\text{l}$.²⁷

Nilai diagnostik dalam praktek medik tergantung 4 nilai yaitu sensitifitas, spesifisitas, nilai ramal positif, nilai ramal negatif dan akurasi. Mengingat hasil OptiMAL digambarkan dengan nilai negatif, positif 1, positif 2 dan positif 3 maka untuk menentukan sensitifitas terbaik perlu dikaji pada berbagai titik potong untuk mendapatkan pada titik potong yang mana diperoleh nilai diagnostik terbaik yang dapat diterima dari uji OptiMAL tersebut. Biasanya terdapat *trade off* antara sensitifitas dengan spesifisitas dari suatu uji diagnostik. Artinya sensitifitas dapat ditingkatkan dengan mengorbankan spesifisitas. Pada ROC (*Receiver Operator Characteristic*) *trade off* terbaik terletak pada titik potong yang berposisi di paling kiri atas karena pada titik potong ini nilai sensitifitas dan spesifisitas seimbang karena itu akan memperkecil nilai positif dan negatif palsu.⁴³

Pada penderita *P. vivax*, titik potong positif 1 merupakan yang terbaik karena terletak paling dekat dengan sudut kiri atas (gambar 5). Pada titik potong ini nilai diagnostiknya cukup baik (sensitifitas dan spesifisitas masing-masing 92,7 % dan 96,1 %). Disamping itu, pada titik potong ini nilai ramal positif tinggi yaitu 95 %. Ini berarti bahwa di daerah dengan KLB malaria dan tes OptiMAL menunjukkan positif 1 maka kemungkinan orang tersebut menderita malaria adalah 95 %. Angka nilai ramal OptiMAL akan lebih kecil jika tes ini diaplikasikan di daerah dengan tingkat endemisitas rendah atau non endemik malaria.

Dalam situasi sehari-hari seperti di poliklinik, jika menghadapi seseorang yang dicurigai menderita demam malaria maka memerlukan tes diagnostik yang spesifik untuk konfirmasi diagnosis, dengan kata lain harus digunakan titik potong yang mempunyai nilai spesifitas yang paling tinggi yaitu pada titik potong positif 2. Pada titik potong tersebut mempunyai sensitifitas 100 %. Walaupun demikian, pada titik potong positif 2 terdapat 23 penderita yang positif *P. vivax* secara mikroskopik tidak dapat dideteksi oleh OptiMAL sehingga 23 penderita tersebut bisa lolos dari pengobatan.

Pada *P. falciparum*, titik potong positif 1 merupakan yang terbaik karena terletak paling dekat dengan sudut kiri atas karena sensitifitas dan spesifitas seimbang (gambar 6). Pada titik potong ini nilai sensitifitas dan spesifitasnya masing-masing 85,7 % dan 89,9 % dengan nilai ramal positif 60 %.

Nilai ramal positif yang rendah untuk *P. falciparum* dinilai pada prevalensi pemeriksaan mikroskopik pada penderita dengan dugaan klinis malaria sebesar 15 %. Pada penelitian ini tidak dapat diperkirakan berapa jumlah prevalensi penyakit malaria di desa-desa yang diteliti. OptiMAL akan sangat bermanfaat bagi klinisi jika dilakukan pemeriksaan pada daerah yang mempunyai prevalensi penyakit malaria yang lebih tinggi.

Pada situasi KLB malaria, seseorang yang menderita demam kemungkinan besar menderita malaria maka lebih baik mendiagnosis secara klinik malaria dan segera diberikan terapi anti malaria. Prinsip *over treatment* terhadap seorang penderita malaria terutama malaria falciparum lebih baik dari pada tidak memberikan pengobatan sama sekali. Berdasarkan prinsip tersebut diatas, bila memilih titik potong positif 1, hanya 2 kasus dari 93 penderita malaria falciparum positif secara mikroskopik yang tak terdeteksi oleh OptiMAL.

Bila situasi sehari-hari , pada penderita demam untuk konfirmasi diagnostik dibutuhkan tes OptiMAL positif 2 yang mempunyai spesifisitas 100 %. Namun 13 penderita malaria falciparum yang terbukti dengan pemeriksaan mikroskopik akan lolos dari pengobatan.

Salah satu cara penilaian pengukuran keandalan berskala nominal yang banyak digunakan adalah penentuan nilai *Kappa*. Nilai *Kappa* adalah rasio antara kesesuaian diluar peluang dengan kemungkinan (*potential*) kesesuaian diluar peluang untuk set data tersebut.^{32,44} Nilai *Kappa* yang ideal adalah 1, namun hal ini hampir tidak pernah diperoleh. Nilai diatas 0,8 biasanya dianggap baik, nilai antara 0,6 sampai 0,8 memadai dan nilai kurang dari 0,6 dianggap kurang baik.⁴⁴

Pada penelitian ini nilai *Kappa* antara 2 pemeriksa untuk *P. falciparum* 0,96 dan *P. vivax* 0,97 , menunjukkan OptiMAL mempunyai nilai *Kappa* yang dianggap baik dan mudah penggunaannya tanpa menimbulkan perbedaan cukup berarti terhadap hasil pembacaannya.

Berikut akan diperlihatkan beberapa penelitian terdahulu yang dilakukan terhadap OptiMAL di berbagai negara.

Tabel. 12 Beberapa penelitian OptiMAL di berbagai negara ^{8,28,46-47}

Peneliti	Tempat	Thn	n	Se		Sp		PPV		NPV	
				Pf	Pv	Pf	Pv	Pf	Pv	Pf	Pv
C. Palmer dkk	Honduras	1998	202	88	94	99	100	88	100	99	96
John SM dkk	India	1998	91	94	98	na	na	na	na	na	na
Cooke AH dkk	Gambia	1999	398	91,3	-	92	-	87,2	-	94,7	-
T. Jelinek dkk	Jerman	1999	231	88,7	61,5	99,4	100	97,9	100	96,7	97,8
J. Rubio dkk	Spanyol	2001	126	-	87,8	-	87,7	-	70,6	-	95,5
Penelitian ini	Indonesia	2002	93	85,7	92,7	89,9	96,1	60	95	97,3	94,3

Keterangan :

Thn : Tahun

Se : sensitifitas

Pv : *Plasmodium vivax*

N : Jumlah sampel

Sp : spesifisitas

Pf : *Plasmodium falciparum*

PPV : nilai ramal positif

NPV : nilai ramal negatif

na : no available

Penelitian Palmer dkk di Honduras (1998) dan penelitian ini di Indonesia (2002) dilakukan didaerah dengan KLB malaria. Meskipun dengan jumlah sampel yang berbeda tetapi didapatkan hasil nilai diagnostik yang tidak jauh berbeda. Pada kedua penelitian tersebut mempunyai kisaran (*range*) untuk *P. vivax* sensitivitas 92,7-94 % , spesifisitas 96,1-100 % , nilai ramal positif 95 – 100 % dan nilai ramal negatif 94,3-96 % . Sedangkan untuk *P. falciparum* sensitivitas 85,7-88 % , spesifisitas 89,9-99 % , nilai ramal positif 60-88 % dan nilai ramal negatif 97,3-99 % .

Pada penelitian John dkk di India (1998) , Cooke dkk di Gambia (1999) , Jelinek dkk di Jerman dan Rubio dkk di Spanyol (2001) dilaksanakan di rumah sakit.

Pada penelitian Cooke dkk (1999) di Gambia didapatkan hasil sebagian besar kasus *P. falciparum*, 4 kasus *P. ovale*, 3 kasus *P. malariae*, sedangkan *P. vivax* tidak ditemukan.⁴⁶

Penelitian Jelinek dkk (1999) diperoleh hasil sensitifitas terhadap *P. vivax* rendah (61,5 %). Hal ini disebabkan oleh jumlah sampel *P. vivax* sangat sedikit yaitu 13 kasus, sehingga memerlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah yang lebih besar.⁴⁷

VI.5 KETERBATASAN PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan pada saat terjadi KLB malaria dengan sampel yang jumlahnya terbatas , oleh karena itu perlu dilakukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih banyak pada daerah endemik malaria maupun daerah non endemik malaria.

OptiMAL tidak dapat mendeteksi adanya infeksi campuran, bila terdapat infeksi campuran maka pada OptiMAL akan terbaca sebagai infeksi *P. falciparum*.

Adanya reaksi silang pada penderita dengan faktor rheumatoid positif sehingga perlu dilakukan pemeriksaan faktor rheumatoid pada penderita dengan hasil positif palsu.

BAB VII

RINGKASAN, KESIMPULAN DAN SARAN

VII.1 RINGKASAN

Pada penelitian ini telah terkumpul 93 sampel yang memenuhi kriteria klinik diduga demam malaria. Dari sampel tersebut terdiri dari 52 sampel laki-laki dan 41 sampel wanita. Distribusi sampel berdasarkan golongan usia terbanyak diduduki oleh golongan usia 31 – 40 tahun.

Dari 93 sampel yang dilakukan pemeriksaan OptiMAL dan pemeriksaan mikroskopik, didapatkan 59 % (55 dari 93) penderita yang terdeteksi melalui pemeriksaan mikroskopik terinfeksi malaria. Diantara yang positif terdeteksi malaria, *P. vivax* terdapat pada 74,5 % (41 dari 55) penderita sedangkan *P.falciparum* terdapat pada 25,5 % (14 dari 55) penderita.

Pada pemeriksaan OptiMAL menunjukkan hasil 64,5 % (60 dari 93) penderita positif malaria. *P.vivax* terdapat pada 66,7 % (40 dari 60) penderita, sedangkan *P.falciparum* terdapat pada 33,3 % (20 dari 60) penderita.

OptiMAL merupakan alat diagnosis malaria metode cepat yang telah dievaluasi di berbagai negara. Nilai diagnostik OptiMAL yang diperoleh dari penelitian ini pada berbagai titik potong adalah sebagai berikut :

Pada *P. vivax* :

- Pada titik potong positif 1 memberikan hasil nilai diagnostik sensitifitas 92,7 %, spesifisitas 96,1 %, nilai ramal positif 95 %, nilai ramal negatif 94,3 %, dan akurasi 94,6 %.

- Pada titik potong positif 2 memberikan hasil nilai diagnostik sensitifitas 43,9 %, spesifisitas 100 %, nilai ramal positif 100 %, nilai ramal negatif 69,3 %, dan akurasi 75,3 %.
- Pada titik potong positif 3 memberikan hasil nilai diagnostik sensitifitas 34,1 %, spesifisitas 100 %, nilai ramal positif 100 %, nilai ramal negatif 65,8 %, dan akurasi 70,9 %.

Pada *P. falciparum* :

- Pada titik potong positif 1 memberikan hasil nilai diagnostik sensitifitas 85,7%, spesifisitas 89,9%, nilai ramal positif 60%, nilai ramal negatif 97,3%, dan akurasi 69,3%.
- Pada titik potong positif 2 memberikan hasil nilai diagnostik sensitifitas 7,1%, spesifisitas 100%, nilai ramal positif 100%, nilai ramal negatif 85,9%, dan akurasi 86%.
- Pada titik potong positif 3 memberikan hasil nilai diagnostik sensitifitas 0%, spesifisitas 100%, nilai ramal positif 0%, nilai ramal negatif 84,9%, dan akurasi 84,9%.

Indeks Kappa untuk *P. vivax* adalah 0,97 (95% CI : 93-100 %), sedangkan untuk *P. falciparum* adalah 0,96 (95% CI : 92-99 %).

VII. II KESIMPULAN

Atas dasar data diatas, untuk *P. vivax* maupun *P. falciparum* pada titik potong positif 1 mempunyai nilai diagnostik yang paling baik.

OptiMAL mempunyai sensitifitas dan spesifisitas yang baik dan dapat dipergunakan dengan mudah serta cepat.

VII.3 SARAN

Meskipun harga OptiMAL relatif mahal dibandingkan dengan metode konvensional, tetapi tes ini bermanfaat untuk pusat kesehatan diperifer dengan fasilitas diagnosis mikroskopik yang terbatas dan di klinik gawat darurat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zulkarnain I, Update on Malaria. In Acta Medica Indonesiana, 1997;29: 161 – 8.
2. Setiawan B, Zulkarnain I, Pohan T. Diagnosis dan penatalaksanaan malaria. Dalam : Alwi I, Setiati S, Sudoyo AW (ed). Naskah Lengkap Pertemuan Ilmiah Tahunan Ilmu Penyakit Dalam 2001. Pusat Informasi dan Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI. Jakarta. 2001 : 31-41.
3. Suara Merdeka. Agustus-Desember 2001 didaerah malaria 107 penduduk meninggal. Suara Merdeka 2002, 9 Januari 20002 ; halaman 20.
4. Pribadi W, *Plasmodium falciparum* – Parasit malaria, dalam Parasitologi Kedokteran, Editor : Gandahusada S, edisi ketiga, FKUI, Jakarta 1998: 192 – 7.
5. Anonim. Kabupaten Banjarnegara selayang pandang. Pemda Kab. Banjarnegara.1994 : 28.
6. Anonim. Laporan kasus malaria mingguan tahun 2001-2002. Dinkes Tk.II Banjarnegara.
7. Hudiarso. Evaluasi immunochromatographic test / ICT malaria P.f pada penderita malaria falciparum di kabupaten Jepara. Tesis karya akhir PPDS-1, FK UNDIP Semarang 2001.
8. Palmer CJ, Lindo JF, Klaskala WI, Quesada JA, Kaminsky R, Baum MK, Ager AL. Evaluation of the OptiMAL test for rapid diagnosis of *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* malaria. J. Clin. Microbiol. 1998.36(1): 203-6.
9. Quintana M, Piper R, Boling HL, Makler M, Sherman C, Gill E, Fernandes E, Martin S. Malaria diagnosis by dipstick assay in a honduran population with coendemic

- Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax*. Am J Trop Med Hyg. 1998. 59(6):868-71.
10. Laihad FJ, Gunawan S. Malaria di Indonesia. Dalam : Harijanto PN (ed) Malaria : epidemiologi , patogenesis, manifestasi klinik dan penanganan. EGC. Jakarta. 2000: 17 – 25.
 11. World Health Organization : The clinical management of acut malaria. Human plasmodia. Regional Office for South-East Asia. New Delhi, 1990. 1-8.
 12. Tambajong EH. Patobiologi malaria. Dalam : Harijanto PN (ed) Malaria : epidemiologi , patogenesis, manifestasi klinik dan penanganan. EGC. Jakarta. 2000: 54 – 117.
 13. Tjitra E, Supriyanto S, Dayer M, Currie BJ, Anstey NM. Field evaluation of the ICT malaria P.f/P.v Immunochromatographic test for detection of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* in patients with a presumptive clinical diagnosis of malaria in Eastern Indonesia. J. Clin. Microbiol, Aug. 1999; 37: 2412 – 17.
 14. Sing N, Saxena A, Valecha N, Field evaluation of the ICT malaria P.f/P.v Immunochromatographic test for diagnosis of *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax* infection in forest villages of Chhindwara, central India. In A European J. Trop. Med. & Int. Health. 2000; 5 : 765-70.
 15. Mason DP, Wongsrichanalai C, Lin K, Miller RS, Kawamoto S. The panmalarial antigen detected by the ICT malaria P.f/P.v. immunochromatographic test is expressed by *Plasmodium malariae*. J. Clin. Microbiol. May 2001;39:2035.

16. Makler MT, Hinrichs DJ. Measurement of the lactate dehydrogenase activity of *Plasmodium falciparum* as an assesment of parasitemia. Am.J. Trop.Med. Hyg. 1993. 48(2): 205-10.(abstract)
17. Piper R, Lebras J, Wentworth L, Hunt-Cooke A, Houze S, Chiodini P, Makler M. Immunocapture diagnostic assays for malaria using Plasmodium lactate dehydrogenase. Am.J.Trop. Med. Hyg. 1999. 60(1): 109-18.(abstract)
18. Gunawan S. Epidemiologi malaria.Dalam : Harijanto P.N. (ed) Malaria, Epidemiologi, patogenesis, manifestasi klinik dan penanganan. EGC, Jakarta, 2000; 1-16
19. Langi J, Harijanto PN, Richie TL. Patogenesis malaria berat. Dalam : Harijanto PN(ed) Malaria : epidemiologi, patogenesis, manifestasi klinik dan penanganan. EGC. Jakarta. 2000 : 118-27.
20. Bruce – Chwatt LJ. Diagnostic methods in malaria. In : Essential malariology 1st ed. William Heinemann medical books. London. 1980 : 76 – 96.
21. Abidin SA, Susanto L, Astuti H. Old and new tools for malaria diagnosis. Acta Medica Indonesiana. 1997; 29 : 169-73.
22. Beadle C, Long GW, Weiss WR, McElroy PD, Maret SM, Oloo AJ, Hoffman SL. Diagnosis of malaria by detection of *Plasmodium falciparum* HRP-2 antigen with a rapid dipstick antigen-capture assay. Lancet. 1994. 343:564.
23. Garcia M, Kirimoama S, Marlborough D, Leafasia J, Rieckmann KH. Immunochromatographic test for malaria diagnosis. Lancet. 1996.347:1549.
24. Mills CD, Burgess DCH, Taylor HJ, Kain KC. Evaluation of a rapid and inexpensive dipstick assay for the diagnosis of *Plasmodium falciparum* malaria.Bulletin of the World Health Organization. 1999.77(7):553-9.

25. Trachsler M, Schlagenhauf P, Steffen R. Feasibility of a rapid dipstick antigen --capture assay for self-testing of travellers malaria. *Trop. Med. Int. Health.* 1999.4(6):442-7.
26. Forney JR, Magill AJ, Wongsrichanalai C, Sirichaisinthop J, Bautista CT, Heppner DG, Miller RS, Ockenhouse Cf,et al. Malaria rapid diagnostic devices: performance characteristics of the parasight F device determined in a multisite field study. *J.Clin. Microbiol.* 2001.39(8): 2884-90.
27. Iqbal J, Sher A, Hira PR, Al Owaish R. Comparison of the OptiMAL test with PCR for diagnosis of malaria in immigrants. *J.Clin.Microbiol.* 1999.37(11): 3644-6.
28. Rubio JM, Buhigas I, Subirats M, Baquero M, Puente S, Benito. Limited level of accuracy provided by available rapid diagnosis tests for malaria enhances the need for PCR-based reference laboratories. *J.Clin.Microbiol.* 2001.39(7): 2736-7.
29. Harijanto PN. Gejala klinik malaria. Dalam : Harijanto PN (ed) *Malaria : epidemiologi , patogenesis, manifestasi klinik dan penanganan.* EGC. Jakarta. 2000: 151 -- 65.
30. Harijanto PN. Gejala klinik malaria berat. Dalam : Harijanto PN (ed) *Malaria : epidemiologi , patogenesis, manifestasi klinik dan penanganan.* EGC. Jakarta. 2000: 166-84.
31. Smits HL. Personal communication. 1998.
32. Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. The clinical examination. In : *Clinical epidemiology.* 1st ed. Little, Brown and Co. Boston.1985 : 21-32.
33. Puspongoro HD, Wila-Wiryia IGN, Pudjiadi AH, Bisanto J, Zulkarnain SZ. Uji diagnostik. Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S (ed) *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis.* Binarupa Aksara. Jakarta. 1995: 128-42.

34. World Health Organization. New perspectives : malaria diagnosis. 2000 : 1 –51.
35. Whitty CJM, Amstrong M, Behrens R. Self-testing for falciparum malaria with antigen-capture cards by travelers with symptoms of malaria. *Am.J.Trop.Med.Hyg.* 2000.63(5) :295-7.
36. Jelinek T, Amsler L, Grobusch MP, Nothdurft HD. Self-use of rapid tests for malaria diagnosis by tourists. *Lancet.*1999.354:1609.
37. Jelinek T, Grobusch MP, Nothdurft D. Use of dipstick tests for the rapid diagnosis of malaria in nonimmune travelers. *J. Travel.Med.* 2000 .7(4) :175-9 (abstract)
38. Mankhambo L, Kanjala M, Rudman S, Lema VM, Rogerson SJ. Evaluation of OptiMAL rapid antigen test and species specific PCR to detect placental *Plasmodium falciparum* infection at delivery. *J.Clin. Microbiol.*2002.40(1): 155-8.
39. Laferi HL, Kandel K, Pichler H. False positive dipstick test for malaria. *N.Eng.J.Med.*1997.337(22):1635.
40. Grobusch MP, Alpermann U, JelinekT, Warhurst DC. False positive rapid tests for malaria in patients with rheumatoid factor. *Lancet.* 1999.353:297.
41. Iqbal J, Sher A, Rab A. Plasmodium falciparum histidine-rich protein 2-based immunocapture diagnostic assay for malaria : cross reactivity with rheumatoid factors. *J.Clin.Microbiol.*2000.38(3): 1184-6.
42. Grobusch MP, Jelinek T, Hanscheid T. False positivity of rapid antigen detection tests for diagnosis of *Plasmodium falciparum* malaria : issue appears to be more complicated than presented. *J.Clin.Microbiol.* 1999.37(11): 3781-2.
43. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Diagnosis. Dalam : Sari epidemiologi klinik. (Terjemahan). Ed 2. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta. 1992 : 58-104.

44. Tumbelaka AR, Abdoerrahman MH, Latief A, Abdulsalam M, Darwis D. Pengukuran. Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S (ed) Dasar-dasar metodologi penelitian. klinis. Binarupa Aksara. Jakarta. 1995: 27-41.
45. John SM, Sudarsanam A, Sitaram U, Moody AH. Evaluation of OptiMAL , a dipstick test for the diagnosis of malaria. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1998.92:621-2. (abstract)
46. Cooke AH, Chiodini PL, Doherty T, Moody AH, Ries J, Pinder M. Comparison of a parasit lactat dehydrogenase-based immunochromatographic antigen detection assay (OptiMAL) with microscopy for the detection of malaria parasites in human blood samples. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1999. 60(2): 173-6. (abstract)
47. Jelinek T, Grobusch MP, Schwenke S, Steidl S, Sonnenburg F, Nothdurft HD, Klein E, Loscher T. Sensitivity and specificity of dipstick tests for rapid diagnosis of malaria in nonimmune travelers. *J. Clin. Microbiol.* 1999. 37(3): 721-3.