

616.93
HUO
E 9



EVALUASI
IMMUNOCHROMATOGRAPHIC TEST / ICT MALARIA P.f
PADA PENDERITA MALARIA FALCIPARUM
DI KABUPATEN JEPARA

HUDIARSO

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

2001

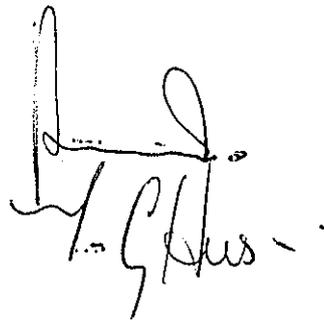


Lembar Perbaikan / Pengesahan

**EVALUASI
IMMUNOCHROMATOGRAPHIC TEST / ICT MALARIA P.f
PADA PENDERITA MALARIA FALCIPARUM
DI KABUPATEN JEPARA**

Pembimbing :

1. Dr. Budi Riyanto, Msc, SpPD-KTI
2. Dr. M. Hussein Gasem, SpPD-KTI



Koordinator Tesis :


Dr. Soemanto PM, SpPD-KGEH.

HALAMAN PENGESAHAN

- 1. JUDUL PENELITIAN** : Evaluasi *Immunochromatographic test / ICT malaria P.f* pada penderita malaria falciparum di Kabupaten Jepara.
- 2. RUANG LINGKUP** : Tropik – Infeksi Penyakit Dalam
- 3. PELAKSANA PENELITIAN**
- a. Nama lengkap : Hudiarso
- b. N I P : 140 242 937
- c. Pangkat / golongan : Penata muda / III B
- d. Jabatan : Peserta PPDS-1 Ilmu Penyakit Dalam FK Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang.
- 4. PEMBIMBING PENELITIAN** : 1. Dr. Budi Riyanto, MSc, SpPD-KTI
2. Dr. M. Hussein Gasem, SpPD-KTI
- 5. KONSULTAN** : 1. Prof. DR. Dr. Soeharyo Hadisaputro, SpPD-KTI
2. Dr. I.G.A Putra Hartana, SpPD

Semarang, Januari 2001

Peneliti

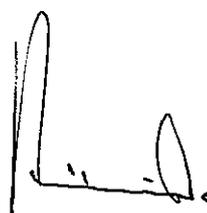


(Hudiarso)

Pembimbing :



(Dr. M. Hussein Gasem, SpPD-KTI)



(Dr. Budi Riyanto, MSc, SpPD-KTI)

Penelitian ini dilakukan
di Rumah Sakit RA Kartini Jepara
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-1 Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran UNDIP**



(Dr. Murni Indrasti, SpPD)

UCAPAN TERIMAKASIH

Dengan rasa bahagia dan puji syukur saya panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas berkah dan rahmatNya, sehingga kami dapat menyelesaikan laporan penelitian tentang EVALUASI *IMMUNOCHROMATOGRAPHIC / ICT TEST MALARIA P.f* PADA PENDERITA MALARIA FALCIPARUM DI KABUPATEN JEPARA. Laporan penelitian ini disusun sebagai karya tulis akhir dalam rangka pendidikan dokter spesialis-1 Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang .

ICT malaria P.f merupakan alat diagnostik untuk malaria falciparum yang relatif masih baru dan dapat dikerjakan dengan cepat dan praktis. Sejauh yang kami ketahui, *ICT malaria P.f* ini belum pernah dievaluasi di Indonesia, karena itu kami melakukan evaluasi diagnostik *ICT malaria P.f* di daerah endemik malaria kabupaten Jepara.

Dan kami sadari penelitian ini tidak mungkin bisa diselesaikan tanpa bantuan berbagai pihak, sehingga pada kesempatan ini saya menyampaikan terima kasih kami yang sebesar-besarnya kepada :

1. Semua penderita malaria dan penyakit demam yang lain yang dirawat di bangsal Penyakit Dalam ataupun yang berobat jalan di poliklinik RSUD Kartini Jepara dan Puskesmas Mayong I Jepara yang telah bersedia menjadi subyek penelitian ini.
2. Tenaga laboratorium RSUD R.A Kartini Jepara (Bapak Suyanto, ibu Wiwit) dan semua staf Laboratorium yang ikut membantu, tidak lupa pula Bapak Prodjo dari bagian Parasitologi FK Undip yang telah banyak membantu kami dengan tekun dan teliti.
3. Dr. Budi Riyanto, MSc, SpPD-KTI, Kepala Sub Bagian Penyakit Tropik dan Infeksi yang berkenan menjadi pembimbing penelitian ini.
4. Dr. Muhammad Hussein Gasem, SpPD-KTI, Staf Bagian Penyakit Tropik & Infeksi dan pembimbing penelitian ini .

5. Prof. Dr. dr. Soeharyo Hadisaputro SpPD-KTI, sebagai konsultan penelitian ini yang telah memberikan waktu serta saran sehingga karya tulis ini bisa kami selesaikan.
6. Dr. I.G.A Putra Hartana, SpPD, sebagai konsultan penelitian di lapangan di RSUD RA Kartini Jepara, atas bantuan, pendapat dan kesediaannya dalam menginformasikan keberadaan malaria di RSUD RA Kartini Jepara.
7. Dr. Soemanto PM, SpPD-KGEH, Msc, selaku koordinator tim proposal Bagian Penyakit Dalam RSUD Dokter Kariadi dan segenap anggota tim proposal yang telah membantu saya dalam penyusunan proposal penelitian ini.
8. Dr. Darminto Mkes, yang telah membantu kami dalam pengolahan data sehingga dapat tersusunnya penelitian ini .
9. Kepala Bagian, guru besar dan staf bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dokter Kariadi Semarang dan tenaga medis ataupun paramedis di RSUD RA Kartini Jepara yang telah banyak membantu penyelesaian penelitian ini mulai dari pengumpulan data hingga pembuatan hasil akhir.
10. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan Direktur RSUD Dokter Kariadi Semarang.
11. Sejawat residen Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dokter Kariadi Semarang, atas segala bantuan dan kerja sama yang aktif selama mengikuti pendidikan ini.
12. 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 penulis sebutkan namanya satu persatu penulis mengucapkan terima kasih dan semoga karya akhir ini dapat dimanfaatkan sebagai sumbangsih dibidang diagnosis malaria pada khususnya dan Ilmu Penyakit Dalam pada umumnya.

Amien.

DAFTAR ISI

	Halaman
Ucapan terimakasih	i
Daftar isi	iii
Daftar tabel dan gambar	v
Abstract	vi
Intisari	vii
BAB I. Pendahuluan	1
I.1. Latar belakang penelitian	1
I.2. Rumusan masalah	2
I.3. Manfaat penelitian	2
BAB II. Tinjauan pustaka	3
II.1 Definisi	3
II.2 Etiologi dan Patogenesis	3
II.3 . Diagnosis malaria	4
3.1 Pemeriksaan mikroskopik (Convensional)	4
3.2 <i>Quantitatif Buffy Coat (QBC) malaria</i>	5
3.3 Metode Kawamoto	5
3.4 Diagnosis Serologik	6
3.5 <i>PCR</i>	6
3.6 <i>Rapid Manual Test</i>	7
II.4 Kerangka teori	11
II.5 Kerangka konsep	12
BAB III. Tujuan Penelitian	13
- Tujuan umum	13
- Tujuan khusus	13

BAB IV.	Bahan dan metode penelitian	14
IV.1	Rancangan penelitian	14
IV.2	Tempat dan waktu	14
IV.3	<i>Gold standard</i>	14
IV.4	Populasi penelitian	14
IV.5	Kriteria sampel	15
IV.6	Besar sampel	17
IV.7	Bahan dan alat	18
IV.8	Definisi operasional	18
IV.9	Cara pengumpulan data	20
9.1	Cara kerja	20
9.2	Alur penelitian	21
IV.10	Analisa statistik	21
BAB V.	Hasil penelitian	22
BAB VI.	Pembahasan	36
BAB VII	Ringkasan	44
BAB VIII.	Kesimpulan	45
	Saran	45
	Daftar Pustaka	46
	Lampiran : - Kwesener penelitian	

DAFTAR TABEL DAN GAMBAR

DAFTAR TABEL	Hal.
Tabel 1. Distribusi sampel berdasar umur dan jenis kelamin 22
Tabel 2. Hasil pemeriksaan <i>ICT malaria Pf</i> penderita dengan klinik curiga demam malaria di RSUD RA Kartini Jepara dan Puskesmas Mayong I Jepara 23
Tabel 3. Nilai kepositifan <i>ICT malaria Pf</i> penderita dengan klinik curiga demam Malaria.24
Tabel 4. Hasil pemeriksaan <i>ICT malaria Pf</i> penderita dengan penyakit demam lainnya 25
Tabel 5. Nilai kepositifan <i>ICT malaria Pf</i> pada semua penderita demam 25
Tabel 6. Tabel 2 X 2 nilai diagnostik <i>ICT malaria Pf</i> penderita curiga demam malaria pada titik potong positif 1.28
Tabel 7. Tabel 2 X 2 nilai diagnostik <i>ICT malaria Pf</i> penderita curiga demam malaria pada titik potong positif 2. 28
Tabel 8. Tabel 2 X 2 nilai diagnostik <i>ICT malaria Pf</i> penderita curiga demam malaria pada titik potong positif 3. 29
Tabel 9. Nilai Se, SP, PV +, PV-, <i>ICT malaria Pf</i> penderita curiga demam malaria pada semua titik potong. 29
Tabel 10. Tabel 2 X 2 nilai diagnostik <i>ICT malaria Pf</i> pada semua penderita demam pada titik potong positif 1. 30
Tabel 11. Tabel 2 X 2 nilai diagnostik <i>ICT malaria Pf</i> pada semua penderita demam pada titik potong positif 2. 30

Tabel 12. Tabel 2 X 2 nilai diagnostik <i>ICT malaria Pf</i> pada semua penderita demam pada titik potong positif 3.	31
Tabel 13 Nilai Se, Sp, PV +, PV -, semua penderita demam pada semua titik potong	31
Tabel 14. Hubungan antara hasil pemeriksaan <i>ICT malaria Pf</i> dengan riwayat pemberian terapi anti malaria.	34
Tabel 15. Hubungan antara hasil pemeriksaan mikroskopis malaria dengan riwayat pemberian terapi anti malaria.	34
Tabel 16. Hubungan antara hasil pemeriksaan <i>ICT malaria Pf</i> dengan lama demam.	35
Tabel 17. Hasil penelitian beberapa metode diagnosis dibandingkan dengan metode konvensional (<i>Giemsa staining</i>).	42
Tabel 18. Beberapa hasil penelitian <i>ICT malaria Pf</i> di beberapa negara.	42

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Peragaan pemeriksaan <i>ICT malaria Pf</i>	9
Gambar 2. <i>Pie diagram</i> distribusi <i>ICT malaria Pf</i> pada penderita curiga demam malaria, penyakit demam lain , dan semua penderita demam.	26
Gambar 3. Kurva ROC pada klinik curiga demam malaria.	32
Gambar 4. Kurva ROC pada semua penderita demam.	33

Abstract

Plasmodium falciparum infection is an important cause of morbidity and mortality in Indonesia. Malaria has been increasing in Central Java including Jepara regency since 1999. Rapid diagnosis is a cornerstone in prevention and management of patient with malaria especially *falciparum* malaria .

“ICT malaria P.f” is a new rapid diagnosis test for *falciparum* malaria. This method is based on detection of *P. falciparum* HRP-2 antigen in patient sera that bound by monoclonal antibody of the test card. The test is easy to perform and the result can be obtained within 5 minutes.

The objective of the study was to evaluate the diagnostic values of “ICT malaria P.f” in patients with clinical suspicion of malaria, and in patients with other febrile illnesses (as negative controls) in an endemic malaria area Jepara Regency. A conventional microscopic diagnosis with Giemsa stain was used as a Gold standard. Sera from 37 patients with clinical suspicion of malaria, an 35 patients with other febrile illnesses (dengue, hemorrhagic fever, typhoid fever, urinary tract infection, and pneumonia) were test by “ICT malaria P.f” .

In patients with clinical suspicion of malaria, using a cut off-point 2-positive (2+) of staining intensity, the sensitivity was 83,3% (95% CI: 82-85), specificity was 85,7% (95% CI: 83-88), positive and negative predictive values were 96,2% (95% CI: 94-99) and 54,6% (95% CI: 52-57), respectively. In all patients with fever (malaria, and other febrile illnesses), the sensitivity and specificity were 83,3% (95% CI: 82-85) and 92,8% (95% CI: 90-95), respectively.

We conclude that the “ICT malaria P.f” showed good sensitivity (83%) and specificity (86%), and can be performed easily and quickly. Despite it the cost is relatively expensive compared to Conventional method this test may be of value an rural area without microscopic diagnosis facilities.

Intisari

Latar belakang penelitian :

Malaria masih merupakan masalah kesehatan di Indonesia. Di Jawa tengah, beberapa kabupaten masih merupakan daerah endemik malaria dan th. 1999 telah dilaporkan adanya kejadian luar biasa termasuk di Kabupaten Jepara.

Dari ke empat *plasmodium* (*Vivax*, *Malariae*, *Ovale* dan *Falciparum*) yang diketahui hanya *plasmodium falciparum* yang dapat menyebabkan komplikasi yang berat bahkan kematian. Karena itu diperlukan diagnosis yang cepat dan mudah agar penatalaksanaannya dapat segera diberikan.

ICT malaria P.f merupakan alat diagnostik yang baru dengan mekanisme kerja adanya antigen *Pf HRP-2* pada darah penderita yang terinfeksi malaria *falciparum* yang akan diikat oleh antibodi monoklonal yang terdapat pada *ICT malaria P.f*. Alat ini sangat sederhana, mudah penggunaannya dan dalam waktu < 5 menit dapat memberikan hasil dengan sensitifitas dan spesifisitas yang tinggi.

Metode dan hasil :

Penelitian ini menggunakan metode *cross sectional* dan sebagai *gold standard* mikroskopis darah tebal & tipis. Jumlah sampel 72 terdiri dari 37 sampel penderita klinik curiga demam malaria dan sebagai pembanding 35 sampel penderita dengan penyakit demam lain (DHF, ISK, Bronkhopneumonia dan Tipoid). Dari 37 sampel klinik curiga demam malaria didapatkan bahwa titik potong positif 2 adalah yang terbaik dengan sensitifitas 83,3% (95% CI:82-85), spesifisitas 85,7% (95% CI: 83-88) dan nilai ramal positif 96,2% (95% CI: 94-99) dan 54,6% (95% CI: 52-57). Pada semua penderita demam Se: 83,3% (95% CI: 82-85) dan Sp: 92,8% (95% CI: 90-95).

Dari hasil diatas dapat disimpulkan bahwa *ICT malaria P.f* mempunyai nilai sensitifitas dan spesifisitas yang baik dan dapat dipergunakan dengan praktis dan mudah, oleh karena itu alat ini dapat digunakan pada daerah yang tidak terdapat sarana mikroskop. Hanya sayangnya alat ini relatif lebih mahal bila dibandingkan dengan metode konvensional.

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 LATAR BELAKANG PENELITIAN

Malaria sampai sekarang masih merupakan problem kesehatan di negara berkembang baik tropik maupun subtropik dengan angka kematian sekitar 1,5 juta jiwa per tahun di dunia (1). Di Indonesia insidensi penyakit ini masih tinggi terutama di Indonesia bagian timur maupun di beberapa propinsi lainnya diantaranya Propinsi Jawa Tengah.

Malaria adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh 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 (2,3,4).

Berdasarkan problematika di beberapa daerah dan data yang didapatkan dari dinas Kesehatan propinsi Jawa tengah ada beberapa daerah malaria dengan insidensi masih tinggi diantaranya Purworejo, Banjarnegara dan Jepara dengan klasifikasi penyebab parasit terbanyak yaitu *P. falciparum* (54,9%).

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 karena usia tua (pensiun), dan pelatihan memerlukan waktu yang lama sedangkan metode konvensional (mikroskopik) saat ini masih merupakan metode yang digunakan sebagai standard pemeriksaan (4,6). Dengan adanya problematik diatas maka dipandang perlu adanya metode pemeriksaan yang cepat, praktis / mudah dikerjakan tapi tidak mengurangi akurasinya.

Baru-baru ini ditemukan suatu alat yang sederhana, cepat dan memberikan hasil yang akurat oleh *AMRAD's ICT malaria P.f* Australia dengan menggunakan metode *immunodiagnostic test* untuk mendeteksi antigen malaria yang terdapat pada sirkulasi darah manusia yang terinfeksi plasmodium falciparum. Alat ini hanya dapat mendeteksi *P. falciparum* melalui antigen spesifik *HRP-2* yang hanya dipunyai oleh *P. falciparum* yang akan ditangkap oleh antibodi monoklonal yang terdapat pada alat ICT ini. Dengan hanya memerlukan 3 langkah untuk dapat mengetahui hasilnya, sehingga hanya memerlukan waktu tidak lebih dari 5 menit diagnosis dapat kita dapatkan. Dalam pengujian di beberapa negara alat ini memberikan hasil yang sangat memuaskan dengan sensitifitas dan spesifisitas yang tinggi (4,5).

Mengingat latar belakang tersebut diatas dan masih sedikitnya penelitian mengenai *Rapid manual test* terutama *ICT malaria P.f* di Indonesia maka penulis mengajukan penelitian ini yang diharapkan dapat memberikan alternatif selain pemeriksaan mikroskopik yang selama ini digunakan sebagai pemeriksaan standard.

I.2. PERUMUSAN MASALAH

Berdasarkan 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 *ICT Malaria P.f* dalam membantu menegakkan diagnosis malaria falciparum.

I.3. MANFAAT PENELITIAN

Immunochromatographic test (ICT) malaria P.f diharapkan dapat menjadi salah satu alternatif pilihan penunjang diagnostik dalam menegakkan diagnosis malaria falciparum secara cepat dan praktis terutama di daerah (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 (4,5,8). 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 (5,8,9).

II.2 ETIOLOGI DAN PATOGENESIS

P. falciparum sering memberikan komplikasi malaria berat terutama pada penderita dewasa tanpa kekebalan tubuh (non imun) (6,8,9).

P. falciparum mempunyai siklus hidup sebagian dalam tubuh manusia (asexual) dan sebagian dalam tubuh Anopheles (sexual). Diawali dengan gigitan nyamuk anopheles betina maka dilepaskanlah sporozoit kedalam 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 (6). 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 schizon - schizon ini menjadi mature dan melepaskan beribu-ribu merozoit yang kemudian memasuki sirkulasi. Merozoit yang dilepaskan ini akan masuk dalam sel RES di Limpa dan mengalami 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 diperiksa dengan mikroskop elektron akan tampak suatu tonjolan (*knob*) pada sel darah merah yang terinfeksi *P. falciparum* yang merupakan perubahan morfologi yang menyolok.

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 *Histidin Rich Protein-1* sebagai komponen utamanya. Kilejan, dkk. (1979) pertama kali melaporkan bahwa pada tonjolan/*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 Protein Membran -1 (EPM-1)* dan *EPM-2* yang berlokasi pada tonjolan / *knobs* tersebut.

Pf HRP-1 merupakan protein sitoaderen pada permukaan tonjolan, *Pf EPM* 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* (9,10).

Pada malaria otak, terdapat penelitian yang menunjukkan adanya reseptor pada permukaan endotel pembuluh darah otak. Reseptor ini dikenal sebagai *OKM-5*, *Thrombospondin*, *CD-36*, dan *Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1)*. Reseptor – reseptor inilah yang akan bereaksi dengan protein pada *knob* yang berakibat terjadinya sumbatan pada pembuluh-pembuluh darah kecil otak (10).

II.3 DIAGNOSIS MALARIA

Diagnosis malaria dapat ditegakkan berdasarkan beberapa hal, antara lain dengan gambaran klinik yang sesuai dengan malaria, mikroskopis, serologik dan yang terbaru dengan *rapid manual test*. Sebagai diagnosti pasti bila ditemukan adanya parasit malaria prepat pada darah tepi dengan pemeriksaan mikroskopik (3,4,6).

II.3.1 Pemeriksaan mikroskopik (metode konvensional)

Saat ini 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 dari pada preparat darah tipis (11).
- Preparat darah tipis, lebih tepat untuk mengkonfirmasi jenis / spesies parasit selain itu juga dapat melihat perubahan bentuk eritrosit. Jadi dengan dengan preparat ini dapat membedakan ke 4 spesies plasmodium.

Metode konvensional ini memerlukan biaya yang relatif murah tetapi membutuhkan waktu cukup lama untuk proses pewarnaan dan untuk interpretasinya diperlukan tenaga terlatih dan berpengalaman (9,10,11).

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

Metode ini merupakan cara tes diagnostik cepat untuk deteksi parasit malaria dengan cara stratifikasi sentrifugal, darah yang diambil pada tabung 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 ditemukan oleh Wardlaw dan Levine th.1983, dikatakan 10 kali lebih sensitif daripada metode konvensional oleh karena darah yang digunakan sampel 55-56 ul bila dibandingkan metode konvensional yang hanya menggunakan 0,1-0,25 ul.

Sensitifitas metode ini berkisar 89 -92 % dan spesifitasnya 83,3 %.

Metode ini menggunakan fasilitas laboratorium yang lebih lengkap oleh karena harus ada centrifuge dan mikroskop fluoresence yang kebanyakan tidak didapatkan pada laboratorium daerah (11,12,13).

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 dibawah mikroskop cahaya biasa dengan menyisipkan interference filter dibawah kondensor mikroskop dan memakai cahaya halogen atau sinar matahari sehingga menghasilkan mikroskop fluoresence .

Dibanding dengan cara konvensional metode ini lebih cepat, tetapi masih tetap menggunakan mikroskop walau lebih sederhana bila dibandingkan dengan metode QBC. Sensitifitasnya 69,8 % dan spesifitasnya 81,05 % (13,14) .

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 (5,12).

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 (*thermal cycler*) dan reagens yang mahal dengan waktu yang dibutuhkan sekitar 4 jam dan memerlukan ketrampilan yang memadai (12,13).

3.6 Rapid Manual test

Test ini dikenalkan oleh Shiff. dkk (1993). dengan menggunakan *Parasight^R- F* test yang diproduksi oleh "Becton Dickinson" dan pada tahun 1997 ditemukan metode pemeriksaan yang lebih praktis dengan menggunakan alat *ICT malaria Pf* dengan mekanisme kerja yang sama, hanya alat ini lebih praktis dan simpel.

Mekanisme kerjanya berdasarkan adanya antigen pada malaria falciparum yang berupa *Plasmodium falciparum histidine rich protein-2 (Pf HRP-2)*, merupakan protein yang disintesa oleh plasmodium falciparum yang bersifat larut dalam air dan dilepas ke dalam plasma dari rupturnya eritrosit yang terinfeksi.

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 ke dua di imobilisasikan membentuk garis garis melintang pada membran test. 10 ul darah diteteskan ke bantalan sampel dimana proses lysis terjadi dan antigen *Pf HRP-2* yang ada akan mengikat antibodi yang berlabel *colloidal gold*.

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 test (14,15,16).

Di bawah akan diterangkan tata cara penggunaan *ICT malaria Pf* di dalam membantu menegakkan diagnosis malaria falciparum.

Peralatan dan reagen yang dibutuhkan dalam pemeriksaan *ICT malaria Pf* :

- Kartu tes dengan kemasan individual yang berisi monoklonal antibodi spesifik yang terdapat pada bantalan sampel dan garis pita yang melintang pada membran tes.

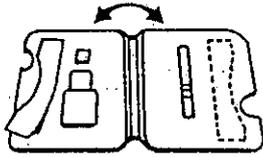
- Botol yang berisi reagen A (warna kuning) yang mengandung sodium azide yang berfungsi sebagai pengawet dan juga *buffer*.
- Tabung kapiler yang bersalut EDTA.
- Jarum / lancet.
- Penghapus steril.

Prosedur pemeriksaan yang harus dilakukan adalah sebagai berikut :

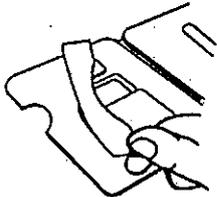
1. Keluarkan kartu tes dari bungkusnya, buka kartu tes dan letakkan pada permukaan yang datar.
2. Lepaskan lapisan kertas penutup perekat dan pastikan perekat yang berada di sebelah kanan kartu sudah terbuka.
3. Tusuk dengan lancet ujung jari penderita setelah sebelumnya di sterilkan dengan alkohol 70 % dan isi pipa kapiler yang telah di sediakan dengan darah dari ujung jari atau tabung darah vena sekurang-kurangnya $\frac{3}{4}$ penuh dengan menggunakan daya kapiler.
4. Secara hati-hati teteskan darah dari pipa kapiler pada area peneteskan yang berwarna ungu hingga merata. Peneteskan ini dilakukan dengan cara memegang pipa kapiler secara vertikal dan perlahan-lahan tekan ujungnya menyilang di beberapa tempat bantalan sampel. Tes ini tidak membutuhkan semua sampel darah pada kapiler. Ketika bantalan sampel penuh, angkatlah pipa kapiler.
5. Keringkan ujung botol Reagen A dengan kertas tissue sebelum peneteskan, pegang botol secara vertikal dan segera teteskan 1 (satu) tetes reagen A di sebelah atas bantalan ungu.
6. Tambahkan 2 (dua) tetes reagen A di sebelah bawah area dimana sampel darah telah diteteskan.
7. Tambahkan 4 tetes reagen A di bantalan putih di sebelah kiri atas kartu tes.
8. Biarkan sampel mengalir di sepanjang membran. Ketika bagian depan aliran darah lisis telah mencapai garis batas, segeralah kartu ditutup.
9. Baca hasilnya melalui jendela pengamat setelah bersih dari darah.
Hal ini membutuhkan waktu 3-5 menit.

Prosedur Pengujian

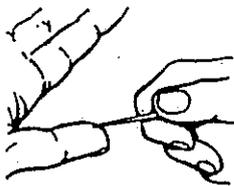
Keluarkan kartu tes dari bungkusnya ketika akan digunakan. Buka kartu tes dan letakkan pada permukaan yang datar.



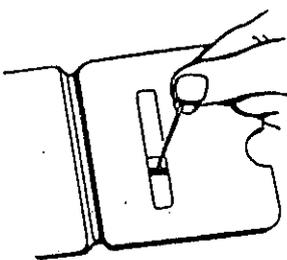
Lepaskan lapisan kertas penutup perekat. Pastikan perekat yang berada di sebelah kanan kartu sudah terbuka.



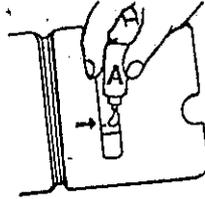
Isi pipa kapiler yang telah disediakan dengan darah dari ujung jari atau dari tabung darah vena sekurang-kurangnya 3/4 penuh menggunakan daya kapiler.



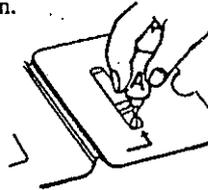
Secara hati-hati teteskan darah dari pipa kapiler pada area peneteskan yang berwarna ungu hingga merata. Peneteskan ini dilakukan dengan cara memegang pipa kapiler secara vertikal dan perlahan-lahan tekan ujungnya menyilang di beberapa tempat bantalan sampel. Tes tidak membutuhkan semua sampel darah yang ditampung dipipa kapiler. Ketika bantalan sampel penuh, angkat pipa kapiler.



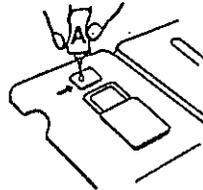
5. Keringkan ujung botol Reagen A dengan kertas tisu sebelum peneteskan, hal ini untuk memastikan ketepatan volume yang akan diteteskan di bantalan. Pegang botol secara vertikal dan segera teteskan 1 (satu) tetes Reagen A di sebelah atas bantalan ungu.



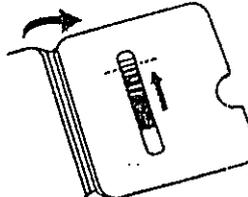
6. Tambahkan 2 (dua) tetes Reagen A di sebelah bawah area dimana sampel darah telah diteteskan.



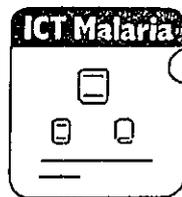
7. Tambahkan 4 (empat) tetes Reagen A di bantalan putih di sebelah kiri atas kartu tes.



8. Biarkan sampel mengalir di sepanjang membran. Ketika bagian depan aliran darah lysis telah mencapai garis batas, segera kartu ditutup.



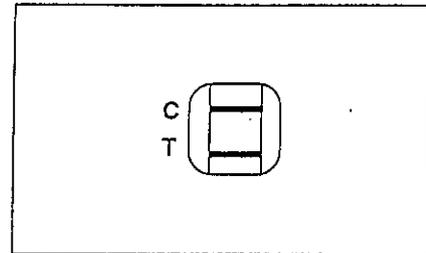
9. Baca hasilnya melalui jendela pengamat setelah bersih dari darah. Hal ini membutuhkan waktu 3-5 menit.



Interpretasi Hasil

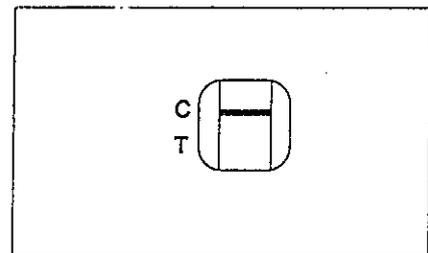
Hasil Pengujian Positif

Pemeriksaan dinyatakan positif (+) apabila dua garis (C dan T) terlihat di jendela pengamat. Setiap adanya tanda garis pada daerah T menunjukkan hasil positif (+). Pemeriksaan tetap dinyatakan positif meskipun garis T yang muncul terlihat lebih samar atau lebih pekat dibandingkan garis C.



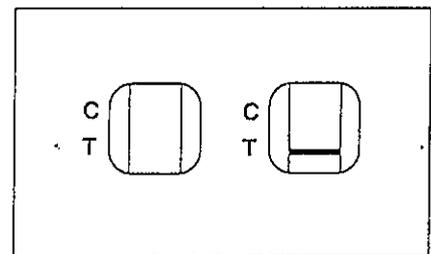
Hasil Pengujian Negatif

Pemeriksaan dinyatakan negatif (-) apabila hanya terlihat garis C (Control).



Hasil Pengujian Tidak Sah

Pemeriksaan dinyatakan tidak sah apabila garis Control (C) tidak muncul. Bila hal ini terjadi, pemeriksaan harus diulang.



Gambar peragaan pemeriksaan ICT malaria Pf.

Pembacaan hasil ICT malaria Pf :

Penafsiran hasil pemeriksaan menggunakan acuan strip warna untuk menentukan adanya reaksi antigen antibodi yang terdapat pada sampel darah penderita.

Pemeriksaan dinyatakan positif (+) apabila dua garis (C dan T) terlihat di jendela pengamat. Setiap ada tanda garis pada daerah T menunjukkan hasil positif meskipun samar, semakin jelas / merah warna pada garis T menunjukkan semakin banyak pula jumlah parasit malaria falciparum dalam darah (parasitemia makin berat).

- Positif (+) 1 : bila garis T terlihat samar bila dibandingkan dengan garis kontrol (C).
- Positif (+) 2 : bila garis T terlihat sama kuatnya dengan garis kontrol (C)
- Positif (+) 3 : bila garis T terlihat lebih kuat / lebih jelas bila dibandingkan dengan garis kontrol (C)

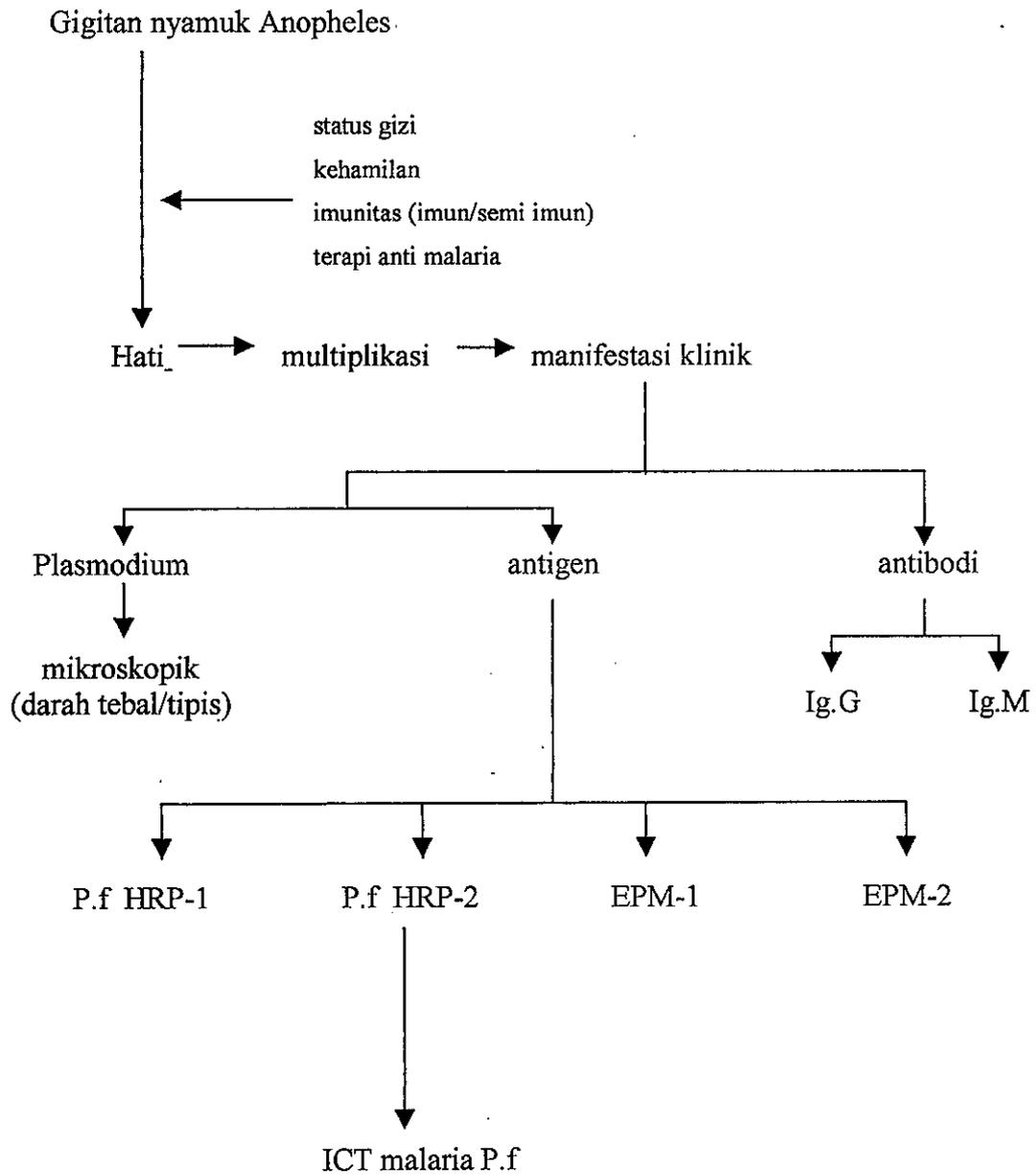
Pemeriksaan dinyatakan negative (-) apabila hanya terlihat garis kontrol (C).

Pemeriksaan tidak sah apabila garis kontrol (C) tidak muncul, maka harus diulang.

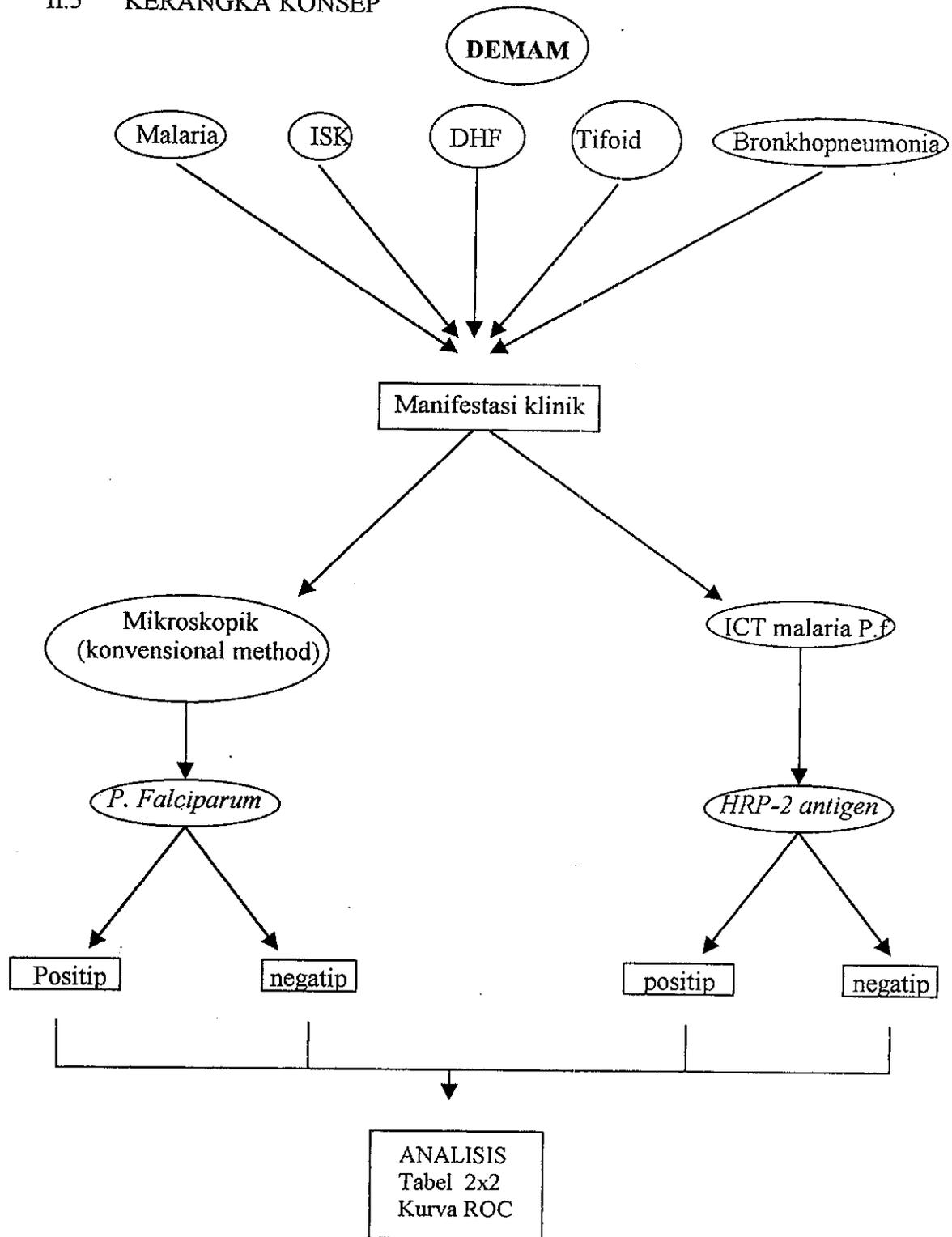
Hal-hal yang perlu diperhatikan pada pemeriksaan ini adalah :

- Seperti tes diagnostik yang lain, hasil pemeriksaan harus dikonfirmasi dengan keadaan klinis dan temuan laboratorium.
- Positif palsu, dapat terjadi pada penderita yang telah dapat terapi dengan anti-malaria. Beadle,dkk.(1993) melaporkan bahwa *antigen HRP-2 Pf* masih dijumpai dalam darah 6 – 14 hari setelah pemberian terapi anti-malaria, sedang parasitemia tidak lebih dari 3 hari setelah pemberian terapi.
- Negatif palsu, dapat terjadi :
 - Jumlah parasit dalam darah kurang dari 100/mm³.
 - Adanya "*mutant colony*" *P. falciparum* (kultur in vitro) yang tidak mengsekresi HRP-2.
 - Adanya *interference* (keterkaitan) antibodi lain yang mengikat HRP-2 (*Naturally acquired anti-HRP-2 antibodi*).

II.4 KERANGKA TEORI



II.5 KERANGKA KONSEP



BAB III

TUJUAN PENELITIAN

TUJUAN UMUM :

Untuk mengevaluasi *ICT malaria Pf* sebagai tes diagnostik malaria falciparum di kabupaten Jepara .

TUJUAN KHUSUS :

Untuk mengetahui nilai diagnostik pemeriksaan kartu *ICT Malaria Pf* yang meliputi :

1. menilai sensitifitas (Se)
2. Menilai Spesifisitas (Sp)
3. Menilai Akurasi
4. Menilai nilai ramal positif
5. Menilai nilai ramal negatif

BAB IV BAHAN DAN METODE PENELITIAN

IV. 1. RANCANGAN PENELITIAN

Disain penelitian yang digunakan pada penelitian ini menggunakan studi potong lintang (*cross sectional*) .

IV.2 TEMPAT DAN WAKTU

Penelitian ini dilakukan di RSUD R.A Kartini Jepara . Waktu penelitian dimulai dari bulan Oktober 1999 sampai dengan bulan Agustus th. 2000 atau jika telah memenuhi jumlah sampel minimum .

IV.3 BAKU EMAS (*GOLD STANDARD*)

Standard baku emas untuk diagnostik pada penelitian ini adalah ditemukannya parasit malaria *falciparum* pada sediaan darah tepi dengan pemeriksaan mikroskopik (trophozoit bentuk cincin, skizon dan gametosit).

IV.4 POPULASI PENELITIAN

1. Populasi referen (rujukan) pada penelitian ini adalah semua penderita klinik curiga demam malaria yang bertempat tinggal di Kabupaten Jepara .
2. Populasi studi : penderita klinik curiga demam malaria laki-laki dan perempuan yang berobat di RSUD RA Kartini Jepara mulai bulan September 1999 sampai dengan bulan Juni 2000, yang memenuhi kriteria sampel dan penderita dengan penyakit demam lain sebagai kontrol.
3. Responden penelitian : populasi studi yang memenuhi kriteria sampel .

IV.5 KRITERIA SAMPEL

Kriteria inklusi bagi penderita yang berobat ke rumah sakit untuk dapat di ikut sertakan pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

- a. Penderita dengan demam intermiten atau demam hektik lebih dari 2 hari dengan suhu waktu masuk RS $> 38,5$ derajat celcius dan diukur secara rektal.
- b. Disertai satu atau lebih gejala / tanda klinik sebagai berikut (17) :
 1. Anemia (Hb kurang dari 12 gr).
 2. Pembesaran limpa
 3. Sakit kepala hebat
 4. Penurunan kesadaran
 5. Kejang-kejang
 6. Kencing berwarna gelap ("*blackwater fever*")
- c. Bersedia sebagai responden penelitian .

Kriteria eksklusi adalah sebagai berikut :

- penderita dengan riwayat pengobatan khemoterapi anti malaria dalam satu minggu terakhir sebelum masuk/berobat ke rumah sakit.

Terhadap penderita yang memenuhi kriteria diatas diperlakukan hal-hal sebagai berikut : ~ pemeriksaan darah, untuk preparat darah tebal / tipis (3 hari berturut - turut) dan pemeriksaan *ICT malaria pf* secara simultan.

~ pemeriksaan laboratorium lain yang meliputi uji Widal, darah rutin dan urin rutin, dsb .

Untuk menilai penampilan test diagnostik pada suatu penyakit diperlukan 2 group sampel yaitu kelompok yang menderita penyakit tertentu (*disease*) dan kelompok yang tidak menderita penyakit tertentu (*non disease*) atau kelompok pembanding yang merupakan penyakit yang mirip (18).

Untuk demam malaria penyakit-penyakit yang dapat digunakan sebagai pembandingan adalah :

1. Dengue haemorrhagic fever (DHF), sesuai dengan kriteria WHO, 1997 yaitu (21) :

- Klinik

- demam mendadak tinggi
- perdarahan (termasuk uji bendung +)
- hepatomegali
- syok

- Laboratorik

- trombositopeni (< 100.000)
- hemokonsentrasi (Ht > 20 % dari normal)

2. Demam tifoid

Diagnosis klinik menurut skor Soeharyo (1990), yaitu bila didapatkan skor > 10 dari kriteria dibawah ini :

- | | | |
|----------------------|-----|--------|
| - demam > 7 hari | --- | skor 2 |
| - bradikardi relatif | --- | 2 |
| - kesadaran menurun | --- | 2 |
| - splenomegali | --- | 2 |
| - distensi abdomen | --- | 2 |
| - roseola | --- | 1 |
| - lidah tifoid | --- | 1 |
| - hepatomegali | --- | 1 |
| - nyeri abdomen | --- | 1 |
| - ggn. GI lain | --- | 1 |

3. Infeksi saluran kemih (ISK)

Dengan kriteria demam yang disertai gejala disuri, polakisuri dan pada kultur urine ditemukan kuman lebih dari 100.000 / cc urine (22).

4. Bronkhopneumonia

Dengan kriteria demam yang disertai meningkatnya frekuensi nafas yang terlihat dengan adanya nafas cuping hidung, batuk beriak, adanya ronkhi basah sedang pada pemeriksaan fisik dan pada pemeriksaan laboratorium dijumpai leukosit > 12.000/mm³, dengan konfirmasi radiologik (23).

IV.6. BESAR SAMPEL (RESPONDEN)

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

Jumlah sampel pada penelitian ini dihitung dengan menggunakan rumus besar sampel minimal pada studi potong lintang untuk mengevaluasi tes diagnostik.

Menurut Lemeshow et al, 1990 : (dikutip dari Widiastuti, 1996) (24,27) .

$$n = \frac{(Z^2 1-a/2) PQ}{d^2}$$
$$= \frac{1,96^2 (0,9)(0,1)}{0,1^2} = 35$$

n	= jumlah minimal sampel	$Z^2 1-a/2 = 1,96$
P	= sensitifitas (diperkirakan) 90 % (0,9)	d = 0,1
Q	= 1-P = 0,1	

Dari perhitungan rumus diatas dapat dihitung jumlah minimal sampel sebanyak 35 sampel dari masing masing kelompok (*diseases* dan *non diseases*).

IV.7. BAHAN DAN ALAT

- ~ catatan medik penderita
- ~ formulir observasi
- ~ alat pemeriksaan fisik (termometer,dll)
- ~ kapas, alkohol dan lancet
- ~ timer
- ~ marker
- ~ slide mikroskop (gold standard)
- ~ cat Giemsa
- ~ mikroskop cahaya
- ~ *ICT test kits*, yang berisi : - test cards
 - 1 botol reagent A (running buffer)
 - tabung kapiler

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 di bawah arkus kosta pada waktu inspirasi dalam dan di ukur dengan sentimeter menurut Hacket.

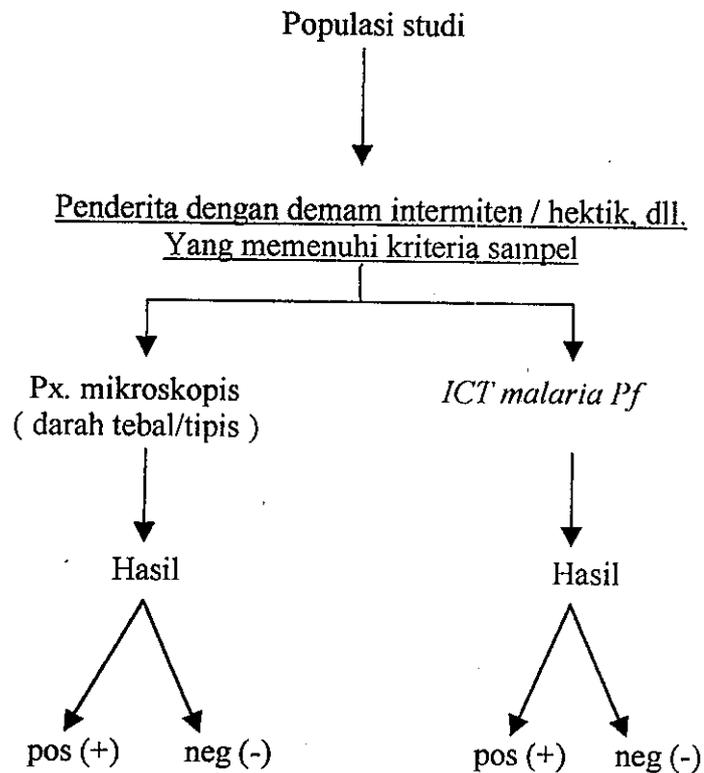
4. Metode konvensional yaitu metode yang biasa dipergunakan untuk pemeriksaan plasmodium malaria dengan menggunakan preparat darah slide, pengecatan giemsa dan mikroskop cahaya.
5. *Blackwater fever* yaitu berubahnya warna urine pada penderita malaria falciparum berat oleh karena banyaknya pemecahan hemoglobin, sehingga menimbulkan hemoglobinuria (25,26).
6. Anemia adalah penurunan konsentrasi hemoglobin (Hb) dibawah 12 gr% atau hematokrit kurang dari 37 %.
7. *ICT malaria Pf* kits adalah suatu alat tes sederhana dan praktis untuk mendeteksi antigen HRP-2 yang ada pada *Plasmodium falciparum* dengan menggunakan kartu yang berlabel antibodi spesifik (27).

IV.9. CARA PENGUMPULAN DATA

IV.9.1 CARA KERJA

- ~ Penderita yang berobat dengan demam intermiten atau hektik dibagian penyakit dalam RSUD RA Kartini jepara yang memenuhi kriteria sampel , dipilih sebagai calon untuk sampel penelitian .
- ~ Sebelum penelitian di mulai 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 anamnesa lain yang diperlukan untuk kepentingan penelitian.
- ~ Pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan mikroskopis darah tebal dan tipis dan untuk tabung kapiler ICT, dilakukan atas persetujuan tertulis dari penderita atau orang yang bertanggung jawab terhadap penderita.
- ~ Selanjutnya darah untuk mikroskopis dibawa ke laboratorium untuk dilakukan pengecatan dan pemeriksaan mikroskop sedang darah dalam tabung kapiler untuk pemeriksaan *ICT malaria Pf* diperiksa diatas meja datar di dalam ruangan / bangsal .
- ~ 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 mikroskopis dan *ICT malaria Pf* dilakukan secara *blinded*

IV. 10. ANALISA STATISTIK

Data yang terkumpul ditabulasi kemudian diproses secara manual dan untuk mengetahui nilai diagnostik *ICT malaria Pf* digunakan tabel 2 X 2, disamping itu juga dihitung besarnya *95% Confidence intervale*. Sedang untuk mengetahui perbedaan dua atau lebih variabel digunakan *Chi-Square test*.

BAB V
HASIL PENELITIAN

Selama penelitian yang berlangsung dari bulan oktober 1999 sampai bulan agustus 2000, telah terkumpul 72 sampel dengan perincian : 37 sampel penderita dengan klinis demam malaria dan 35 sampel penderita penyakit demam lain). Dari semua sampel ini dilakukan pemeriksaan *ICT Malaria Pf* dan pemeriksaan mikroskopik darah tebal dan tipis dari plasma yang sama oleh 2 orang pemeriksa yang berbeda (satu orang memeriksa khusus *ICT* dan seorang lagi khusus memeriksa mikroskopi malaria) dan selanjutnya setelah selesai, baru dilakukan perhitungan dan dianalisa dengan hasil sebagai berikut :

Dari jumlah sampel yang memenuhi kriteria klinik curiga demam malaria (n=37) dan demam oleh karena penyakit lain (n=35) yang telah dilakukan pemeriksaan *ICT Malaria Pf* dan mikroskopis darah tebal / tipis dengan hasil sebagai berikut :

Tabel 1 .

Distribusi sampel berdasarkan umur dan jenis kelamin pada 37 penderita dengan klinik curiga demam malaria dan 35 penderita demam oleh karena penyakit lain yang berobat di RSUD RA Kartini dan Puskesmas Mayong I Jepara dari periode Oktober 1999 – Juli 2000.

Umur (th)	Klinik Curiga Demam malaria			Demam penyakit Lain			Total
	pria	Wanita	Sub total	Pria	wanita	Sub total	
< 20	2	7	9	9	3	12	21
21-30	8	4	12	6	9	15	27
31-40	9	-	9	3	1	4	13
41-50	5	1	6	2	1	3	9
51-60	1	-	1	1	-	1	2
Total	25	12	37	21	14	35	72

Dari populasi tersebut terdiri dari laki-laki sebanyak 25 sampel klinik curiga demam malaria dan 21 sampel demam oleh karena penyakit lain. Polulasi wanita sebanyak 12 sampel klinik curiga demam malaria dan 14 sampel demam oleh karena penyakit lain.

Distribusi sampel berdasarkan golongan usia terbanyak diduduki oleh golongan usia 21 – 30 tahun baik pada klinik curiga demam malaria ataupun demam oleh karena penyakit lain masing-masing 12 sampel dan 15 sampel.

Variabilitas sampel yang lain selain umur dan jenis kelamin adalah ras dan status gizi . Pada kedua kelompok tersebut semua dari ras jawa dan status gizi rata-rata cukup atau *normoweight*

Tabel 2. Hasil pemeriksaan *ICT Malaria Pf* dan mikroskopik penderita dengan klinik curiga demam malaria (n=37) di RSUD RA Kartini jepara dan Puskesmas Mayong I Jepara tahun 1999 – 2000 .

	Mikroskopis Mal .	Pf	Jumlah
	Positif (+)	Negatif (-)	
ICT Pf +	28	2	30
-	2	5	7
Jumlah	30	7	37

Dari tabel diatas terlihat bahwa dari 37 sampel yang dilakukan pemeriksaan *ICT malaria Pf* dan mikroskopik, didapatkan 30 sampel dengan mikroskopik ditemukan *Plasmodium falciparum* dan 7 sampel secara mikroskopik tidak ditemukan *Plasmodium falciparum* .

Tabel 3. Derajat kepositifan *ICT malaria Pf* pada 37 penderita dengan klinik curiga demam malaria terhadap mikroskopik malaria.

	mikroskopik malaria <i>P. falc</i>			
	Positif	Negatif	Jumlah	
<i>ICT mala ria P.f</i>	Negatif	2	5	7
	Positif 1	3	1	4
	Positif 2	8	1	9
	Positif 3	17	0	17
	Jumlah	30	7	37

Dari hasil pemeriksaan *ICT malaria P.f* dengan hasil mikroskopik malaria positif (n=30) adalah sebagai berikut :

Sebagian besar sampel darah menunjukkan hasil positif 3 (n=17), 8 sampel menunjukkan positif 2 dan 3 sampel menunjukkan positif 1, sedangkan yang menunjukkan hasil *ICT malaria P.f* negatif terdapat 2 sampel.

Sedangkan pada pemeriksaan *ICT malaria P.f* dengan hasil mikroskopis malaria negatif (n=7) didapatkan hasil 5 sampel negatif, sisanya 1 sampel positif 1 dan 1 sampel positif 2 .

Sedangkan hasil pemeriksaan *ICT malaria Pf* pada 35 penderita dengan penyakit demam lain yang terdiri dari :

DHF dengan kasus (n = 14), ISK (n = 8), Bronkhopneumonia (n = 7), Demam tifoid (n = 6) dengan hasil seperti pada tabel dibawah ini :

Tabel 4. Hasil pemeriksaan *ICT malaria Pf* pada 35 penderita dengan penyakit demam lainnya :

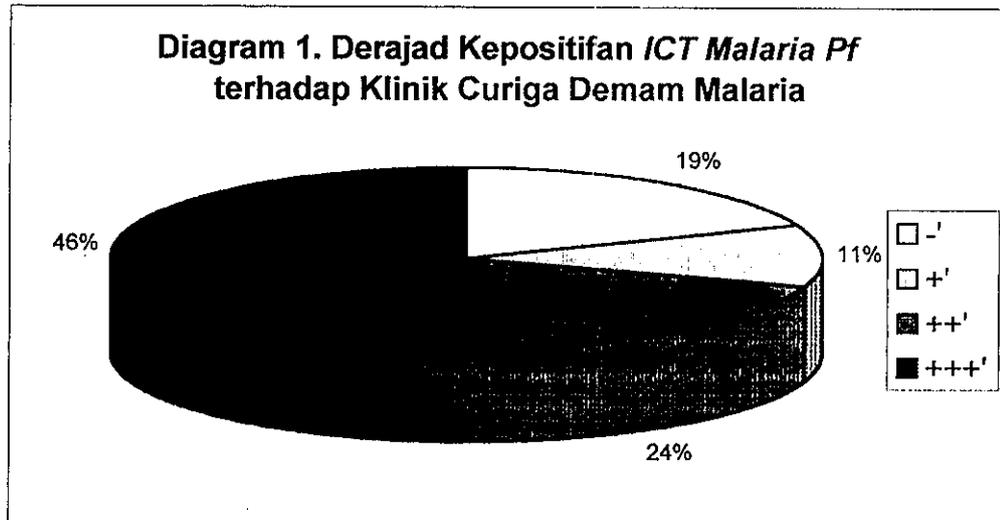
	<i>ICT malaria Pf</i>				N
	Neg. (-)	Pos. 1	Pos. 2	Pos. 3	
DHF	12	1	1	0	14
Brpn	6	1	0	0	7
ISK	7	1	0	0	8
Tifoid	6	0	0	0	6
Jumlah	31	3	1	0	35

Dari tabel diatas dapat terlihat derajat kepositifan *ICT malaria Pf* pada penderita dengan demam penyakit lain (n=35) yang diperiksa menunjukkan 30 sampel negatif, 3 sampel positif 1 dan sisanya 2 sampel positif 2.

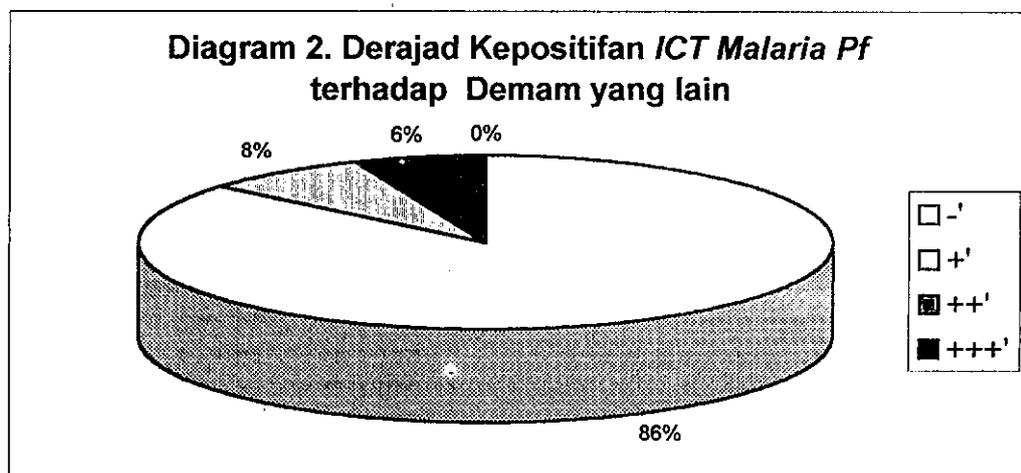
Tabel 5. Derajat kepositifan *ICT malaria P.f* pada semua penderita demam (n=72).

		Mikroskopis <i>malaria P.falc</i>		Jumlah
		Positif	Negatif	
ICT mala ria Pf	Negatif	2	35	37
	Positif 1	3	4	7
	Positif 2	8	3	11
	Positif 3	17	0	17
Jumlah		30	42	72

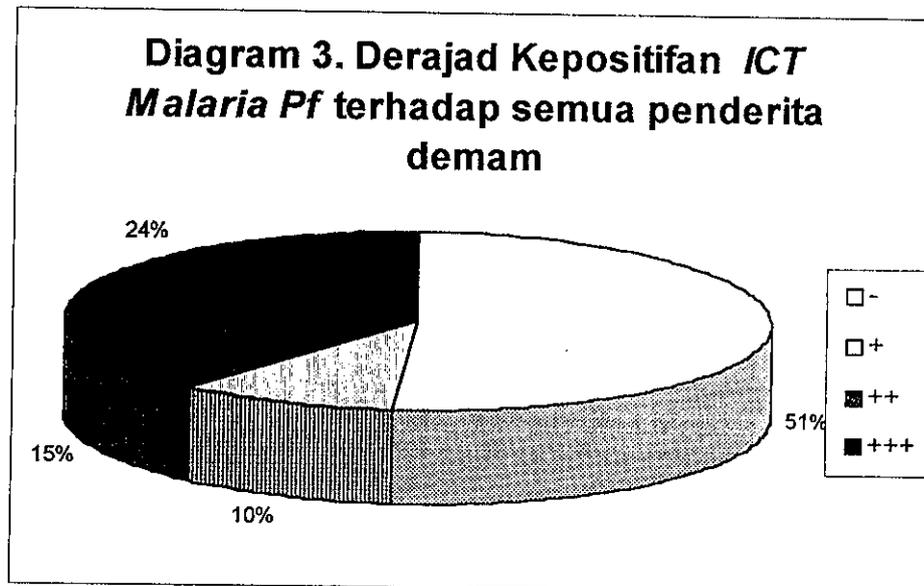
Gambar 2. Pie diagram distribusi hasil pemeriksaan ICT *malaria Pf* pada penderita-penderita dengan curiga demam malaria, penyakit demam lain dan demam secara keseluruhan .



Pada sampel penderita dengan klinik curiga demam malaria pemeriksaan ICT *malaria P.f* menunjukkan : negatif sebesar 19% (n=7), positif 1 sebesar 11% (n=4), positif 2 sebesar 24% (n=9) dan positif 3 sebesar 46% (n=17).



Pada sampel penyakit demam lain, hasil pemeriksaan *ICT malaria P.f* menunjukkan : negatif sebesar 86% (n=30), positif 1 sebesar 8% (n=3), positif 2 sebesar 6% (n=2) .



Pada sampel untuk semua penderita demam (n=72), hasil pemeriksaan *ICT malaria Pf* menunjukkan : negatif sebesar 51% (n=37), positif 1 sebesar 10% (n=7), positif 2 sebesar 15% (n=11) dan positif 3 sebesar 24% (n=17) .

Dibawah ini akan diperlihatkan tabel 2 X2 nilai diagnostik *ICT malaria Pf* pada penderita dengan klinis demam malaria pada berbagai titik potong (*cut off-points*)

Tabel 6. Tabel 2 X 2 nilai diagnostik *ICT malaria Pf* pada penderita klinik curiga demam malaria pada titik potong positif 1 :

ICT malaria Pf	Mikroskopis	
	(+)	(-)
(+)	28	2
(-)	2	5

95% Confidence interval

Sensitifitas	: 93,3 %	(90,4 – 96,2)
Spesifisitas	: 71,4 %	(67,6 – 74,4)
PV (+)	: 93,3 %	(90,4 – 96,2)
PV (-)	: 71,4 %	(67,6 – 74,4)

Tabel 7. Tabel 2 X 2 nilai diagnostik *ICT malaria Pf* penderita klinik curiga demam malaria pada titik potong positif 2 .

ICT malaria Pf	mikroskopis	
	(+)	(-)
(+)	25	1
(-)	5	6

95% Confidence interval

Sensitifitas	: 83,3 %	(82 – 84,6)
Spesifisitas	: 85,7 %	(83 – 88,4)
PV (+)	: 96,2 %	(93,8 – 98,6)
PV (-)	: 54,6 %	(51,7 – 57,5)

Tabel 8. Tabel 2 X 2 nilai diagnostik *ICT malaria Pf* penderita klinik curiga demam malaria pada titik potong positif 3 .

ICT malaria Pf	Mikroskopik	
	(+)	(-)
(+)	17	0
(-)	13	7

95% Confidence interval

Sensitifitas	: 56,6 %	(54,8 – 58,4)
Spesifisitas	: 100 %	(100)
PV (+)	: 100 %	(100)
PV (-)	: 35 %	(32,9 – 37,1)

Berdasarkan tabel tabel diatas dapat dibuat satu tabel nilai sensitifitas, spesifisitas, nilai (1-Spe), nilai ramal positif, nilai ramal negatif dan akurasi dari nilai *ICT malaria Pf* pada penderita dengan klinis demam malaria pada berbagai titik potong :

Tabel 9. Nilai Se, Sp, PV+, PV- *ICT malaria Pf* pada klinik demam malaria pada semua titik potong :

Titik potong Nilai ICT	Se	Sp	1-Spe	PV+	PV-	Akurasi
Positif 1	93,3	71,4	28,6	93,3	71,4	89,2
Positif 2	83,3	85,7	14,3	96,2	54,6	83,8
Positif 3	56,7	100,0	0	100,0	35,0	64,9

Keterangan :

Se : sensitifitas

PV (+) : nilai ramal positif

Sp : spesifisitas

PV (-) : nilai ramal negatif

1-Sp : 1- spesifisitas

Selanjutnya akan diperlihatkan tabel 2 X 2 nilai diagnostik *ICT malaria Pf* pada kasus semua penderita demam pada berbagai titik potong :

Tabel 10. Tabel 2 X 2 nilai diagnostik *ICT malaria Pf* pada semua penderita demam pada titik potong positif 1.

ICT malaria P.f	mikroskopik	
	(+)	(-)
(+)	28	7
(-)	2	35

95% Confidence interval

Sensitifitas	: 93,3 %	(90,4 – 96,2)
Spesifisitas	: 83,3 %	(82,1 – 84,5)
PV (+)	: 80 %	(78,7 – 81,3)
PV (-)	: 94,5 %	(92,2 – 96,8)

Tabel 11. Nilai diagnostik *ICT malaria Pf* pada semua penderita demam pada titik potong positif 2 :

ICT malaria Pf	Mikroskopik.	
	(+)	(-)
(+)	25	3
(-)	5	39

95% Confidence interval

Sensitifitas	: 83,3 %	(82 – 84,6)
Spesifisitas	: 92,8 %	(90,4 – 95,4)
PV (+)	: 89,3 %	(88,1 – 90,5)
PV (-)	: 88,6 %	(87,5 – 89,7)

Tabel 12. Tabel 2 X 2 nilai diagnostik *ICT malaria Pf* pada semua penderita demam pada titik potong positif 3 :

ICT malaria Pf	Mikroskopik	
	(+)	(-)
(+)	17	0
(-)	13	42

95% Confidence interval

Sensitifitas	: 56,6 %	(54,9 – 58,5)
Spesifisitas	: 100 %	(100)
PV (+)	: 100 %	(100)
PV (-)	: 76,4 %	(75,3 – 77,5)

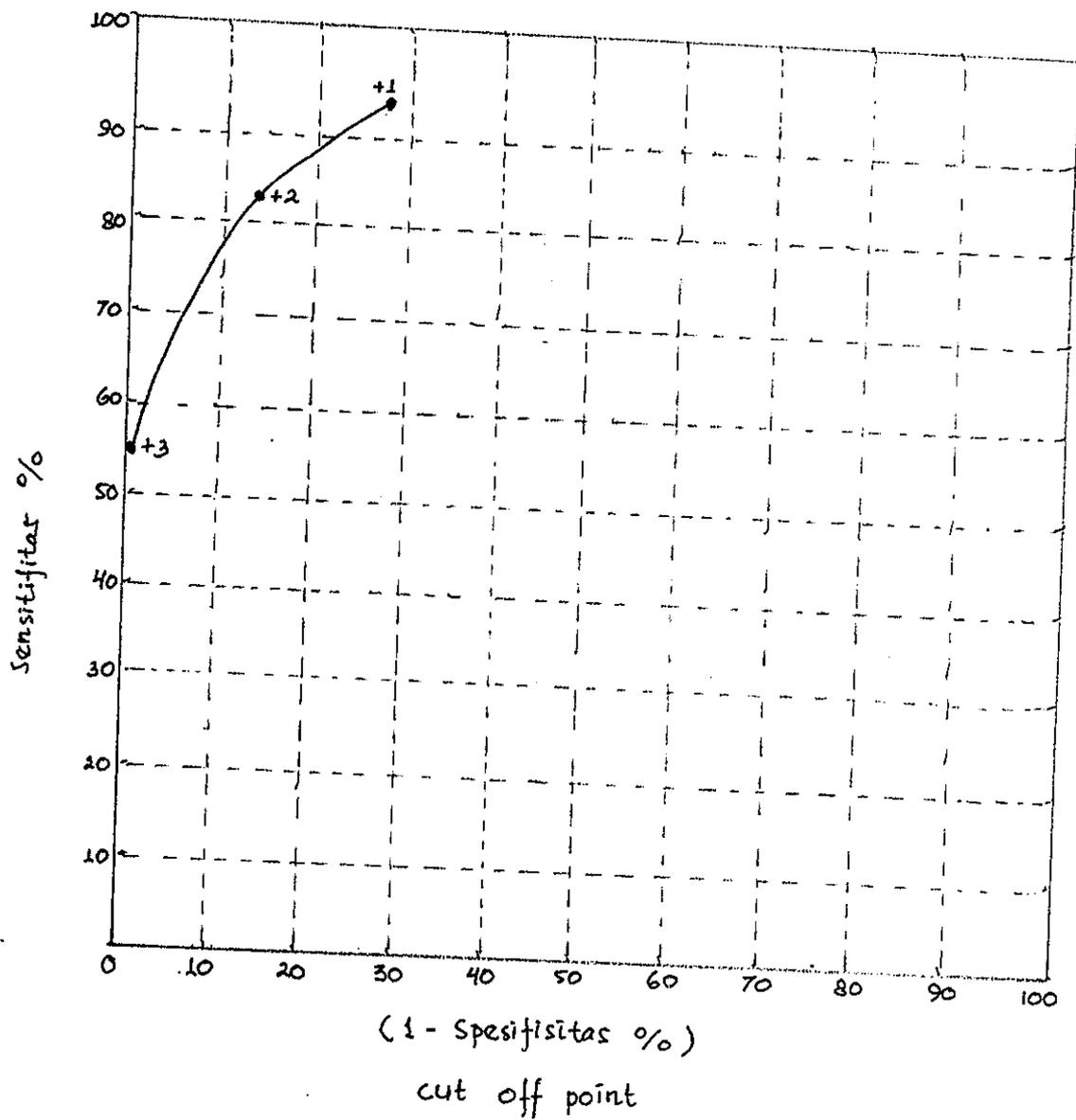
Berdasar tabel diatas dapat dibuat satu tabel nilai sensitifitas, spesifisitas, nilai (1-Spe), nilai ramal positif, nilai ramal negatif dan akurasi dari nilai *ICT malaria Pf* pada semua penderita demam pada berbagai titik potong :

Tabel 13. Nilai Se, Sp, PV+, PV- *ICT Malaria Pf* pada semua penderita demam pada semua titik potong :

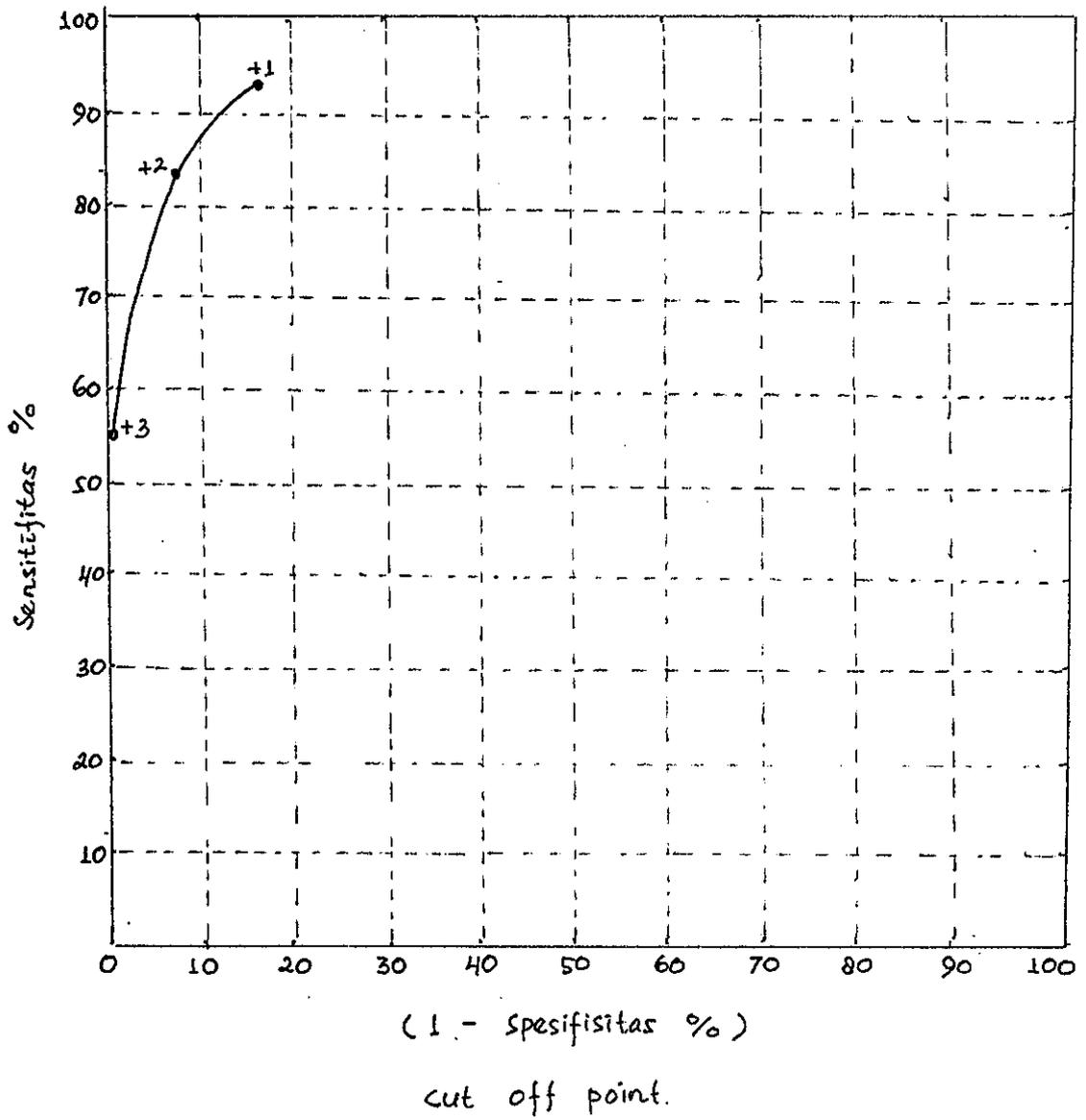
Titik potong nilai ICT Pf	Se	Sp	(1-Spe)	PV +	PV -	Akurasi
Positif 1	93,3	83,3	16,7	80,0	94,6	87,5
Positif 2	83,3	92,9	7,1	89,3	88,6	88,9
Positif 3	56,7	100,0	0	100,0	76,7	81,9

Dibawah ini akan ditampilkan kurva ROC penderita dengan klinis demam malaria dan kurva ROC semua pendeita demam, sebagai berikut :

Gambar 3. Kurva ROC
untuk penderita dengan klinis demam malaria
(n = 37)



Gambar 4. Kurva ROC
untuk semua penderita demam
(n = 72).



Tabel 14. Hubungan antara hasil pemeriksaan *ICT malaria Pf* dengan riwayat pemberian terapi anti malaria sebelumnya (> 7 hari sebelum di periksa *ICT*).

Riwayat pemberian terapi anti malaria	ICT Malaria Pf		Jumlah
	Positif	Negatif	
Ya	2	7	9
Tidak	34	29	63
Jumlah	36	36	72

$$X^2 = 0,21$$

$$P = 0,604$$

Dalam pemeriksaan diatas terlihat bahwa dari semua sampel yang diperiksa 9 orang mempunyai riwayat minum obat anti malaria sebelum pemeriksaan *ICT malaria Pf* sedangkan lainnya menyangkal tidak / belum pernah minum obat anti malaria. Dari plasma penderita yang mendapat terapi anti malaria didapatkan 2 positif dan 3 negatif. Sedangkan pada penderita yang tidak mendapatkan terapi anti malaria sebelumnya didapatkan 34 penderita positif dan 33 penderita negatif terhadap *ICT*.

Dari data diatas menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara yang mendapat terapi anti malaria dan yang tidak mendapat terapi.

Tabel 15. Hubungan antara hasil pemeriksaan mikroskopik malaria *Pf* dengan riwayat pemberian terapi anti malaria sebelumnya (> 7 hari sebelum diperiksa slide darah).

Riwayat pemberian terapi anti malaria	mikroskopi k malaria		Jumlah
	Positif	Negatif	
Ya	0	9	9
Tidak	30	33	63
Jumlah	30	42	72

$$X^2 = 3,84$$

$$P = 0,05$$

Dalam pengambilan sampel pada penelitian ini, ternyata 9 orang mempunyai riwayat mendapatkan terapi anti malaria sebelumnya dan dari plasma penderita yang mendapatkan anti malaria tadi tidak didapatkan plasmodium pada pemeriksaan mikroskopisnya. Dan dari data ($P = 0,05$) menunjukkan bahwa ada perbedaan yang bermakna antara pemberian anti malaria sebelumnya dengan pemeriksaan mikroskopis plasmodium malaria.

Tabel 16. Hubungan antara hasil pemeriksaan *ICT malaria Pf* dengan lama demam .

	ICT malaria Pf		Total
	Positif	Negatif	
Febris 1 – 3 hari	4	5	9
4 – 6 hari	21	15	36
> 6 hari	10	17	27
Jumlah	35	37	72

$$X^2 = 2,87$$

$$P = 0,2$$

Dalam penelitian ini, pada semua penderita demam terdapat 9 penderita dengan demam < 3 hari, 36 penderita dengan lama demam 4-6 hari dan 27 penderita dengan lama demam > 6 hari. Hasil *ICT malaria Pf* pada penderita tersebut adalah sbb :

Penderita dengan lama demam < dari 3 hari didapatkan 4 positif dan 5 negatif. Penderita dengan lama demam 4-6 hari didapatkan 21 positif dan 15 negatif sedangkan pada penderita dengan lama demam > dari 6 hari didapatkan 10 positif dan 17 negatif.

Dari hasil diatas didapatkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara lama demam dengan hasil pemeriksaan *ICT malaria Pf*.

BAB VI PEMBAHASAN

Diagnosis suatu penyakit merupakan dasar dari suatu penatalaksanaan yang benar, oleh karena itu diagnosis merupakan suatu kunci keberhasilan terapi. Mula mula diagnosis suatu penyakit ditegakkan berdasarkan pemeriksaan klinik / fisik diagnostik, tetapi hal ini kadang-kadang dapat menyebabkan kesalahan diagnosis. Untuk mengurangi kesalahan diagnosis maka diperlukan suatu alat bantu diagnosis yang dalam hal ini melibatkan laboratorium (29).

Diagnosis suatu penyakit yang paling baik bila digunakan suatu tes diagnostik *gold standart*, tetapi hal ini kadang kadang sulit dikerjakan mungkin oleh karena tidak adanya sarana ataupun tenaga trampil/sumber daya manusianya yang kurang. Dalam hal diagnosis penyakit malaria, selama ini yang dipakai sebagai *Gold standart* adalah bila ditemukan plasmodium malaria baik berupa gamet ataupun ring lewat pemeriksaan darah tepi (29,30).

Tes diagnostik yang paling baik adalah jika alat tersebut memberikan hasil positif pada penderita yang memang sakit dan negatif bagi penderita yang sehat atau suatu alat yang mempunyai nilai sensitifitas dan nilai spesifisitas yang tinggi (100 %), tetapi hampir semua tes diagnostik terdapat kemungkinan untuk diperoleh hasil positif pada subyek yang sehat (*false positif*) dan hasil negatif pada subyek yang memang sakit (*false negatif*) (30).

VI.1 ANALISA DISKRIPITIF

Dari hasil penelitian terhadap 72 sampel yang terdiri dari 37 sampel klinik curiga demam malaria dan 35 sampel demam karena penyakit lain, dapat digambarkan bahwa pada penderita klinik curiga demam malaria dengan hasil mikroskopis *P. falciparum* positif, pada pemeriksaan *ICT malaria Pf* sebagian besar adalah positif. Walau dalam pemeriksaan mikroskopis ini didapatkan 4 penderita dengan *Plasmodium vivak* tetapi hasil dari pemeriksaan kartu *ICT malaria Pf* memberikan hasil yang negatif, hal ini menunjukkan bahwa *ICT malaria Pf* tidak spesifik terhadap *P. Vivak*, tetapi spesifik

terhadap *P. Falciparum*. Hal ini terjadi oleh karena *antibodi monoklonal* yang terdapat pada kartu *ICT malaria Pf* hanya bisa menangkap *antigen Pf HRP-2* yang hanya dipunyai oleh *P. falciparum*. Sedangkan pada penderita klinik curiga demam malaria dengan mikroskopis *P. falciparum* negatif, hasil *ICT malaria Pf* sebagian besar (n=5) juga menunjukkan hasil negatif namun demikian masih ada 2 sampel plasma yang positif. Adanya *false negatif* dalam hal ini mungkin karena jumlah parasit dalam darah kurang dari 100/mm³ sehingga kurang cukup menghasilkan *antigen Pf HRP-2* sehingga tidak dapat ditangkap oleh *ICT malaria Pf*. Adanya *false positif* pada penelitian ini (n=2) dimungkinkan oleh karena 1 penderita dalam pengakuannya telah mendapat terapi anti malaria walau tidak adekwat dalam 10 hari terakhir sebelum diperiksa sehingga dalam darah sudah tidak ditemukan lagi Plasmodium (bersih dalam 3-7 hari terapi) tapi produksi *antigen Pf HRP -2* (masih dijumpai dalam darah 6-14 hari setelah terapi) masih beredar dalam darah sehingga bisa ditangkap oleh anti bodi pada kartu *ICT malaria Pf* , sedangkan yang satunya mengaku belum pernah mendapat terapi anti malaria sebelumnya.

Hasil penelitian *ICT malaria Pf* pada penderita dengan demam lain yang meliputi DHF, bronkhopneumonia, ISK dan tipoid menunjukkan 89% sampel plasma memberi hasil negatif. 2 dari 14 penderita DHF memberikan hasil positif, 1 dari 7 penderita bronkhopneumonia memberikan hasil positif dan 1 dari 8 penderita ISK memberikan hasil positif sedangkan pada penderita tipoid tidak ada yang memberikan hasil *ICT* positif.

Keadaan diatas menunjukkan bahwa *ICT malaria Pf* tidak spesifik untuk penyakit demam lain dan hal yang dapat menerangkan kenapa ada hasil *ICT* yang positif pada penderita dengan demam oleh karena penyakit lain, dari data didapat bahwa 3 dari 4 yang memberikan hasil *ICT* positif telah mendapat terapi anti malaria sebelumnya. Sebenarnya ke 3 penderita diatas adalah juga penderita malaria falciparum secara bersamaan juga menderita DHF ataupun ISK, oleh karena telah mendapat terapi anti malaria sehingga dalam plasma tidak lagi ditemukan parasit malaria tapi masih terdapat *antigen Pf HRP-2* malaria falciparum sehingga masih dapat ditangkap anti bodi yang terdapat pada *ICT malaria Pf*.

VI. 2 DISKUSI

Kurva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) adalah suatu kurva yang disusun oleh pasangan nilai sensitifitas (*true positive rates*) dan 1-spesifisitas (*false positive rates*) dan digunakan untuk menentukan berbagai titik potong suatu tes diagnostik. Titik potong terbaik adalah titik potong yang berjarak terdekat dengan sudut kiri atas karena pada titik potong ini nilai sensitifitas dan spesifisitas seimbang karena itu akan memperkecil nilai *false positive* dan *false negative* (31).

Cara ini untuk mempermudah melihat kebaikan suatu tes diagnostik yang satu terhadap tes diagnostik yang lain. Suatu tes diagnostik yang mempunyai kombinasi sensitifitas yang tinggi dan spesifisitas yang tinggi akan menunjukkan gambar kurva lebih ke kiri dan ke atas (32).

VI. 3 Nilai diagnostik *ICT malaria Pf* pada berbagai titik potong .

Dalam suatu tes diagnostik terdapat 4 nilai yang harus diperhatikan yaitu : nilai sensitifitas, spesifisitas, nilai ramal negatif dan nilai ramal positif.

Di depan telah dikemukakan bahwa suatu test diagnostik yang baik / ideal bila tes tersebut mempunyai nilai sensitifitas 100 % dan nilai spesifisitas 100 %, sedangkan nilai ramal positif ataupun nilai ramal negatif mempunyai nilai 0 %. Tetapi hal diatas sangatlah sulit karena biasanya terdapat *trade-off* antara nilai sensitifitas dan spesifisitas dari suatu test diagnostik, artinya salah satu dapat ditingkatkan dengan mengorbankan yang lain.

Pada kelompok penderita dengan diagnosis klinik curiga demam malaria, titik potong +2 merupakan yang terbaik karena terletak paling dekat dengan sudut kiri atas (lihat gambar 3). Pada titik potong ini nilai diagnostiknya cukup baik (sensitifitas dan spesifisitas masing-masing 83% dan 86%). Disamping itu, pada titik potong ini nilai ramal positif tinggi yaitu 96,1% pada area dimana prevalensi penderita malaria positif secara mikroskopis diantara penderita klinik curiga demam malaria adalah 81%. Ini berarti bahwa di daerah endemik malaria Kabupaten Jepara jika kita menghadapi seorang penderita demam dan tes *ICT malaria Pf* menunjukkan hasil +2 maka kemungkinan

orang tersebut menderita malaria adalah 96%. Angka nilai ramal ICT malaria Pf akan lebih kecil jika kita mengaplikasikan tes diagnostik ini di daerah dengan tingkat endemisitas yang lebih rendah atau daerah non-endemik malaria.

Mengingat di daerah malaria, seorang yang menderita demam mempunyai kemungkinan besar menderita malaria maka kita lebih baik mendiagnosis secara klinik sebagai penderita malaria dan karena itu seyogyanya segera memberikan terapi anti malaria kepadanya. Prinsip *over treatment* terhadap seorang penderita malaria terutama malaria falciparum lebih baik dari pada tidak memberikan pengobatan sama sekali. Berdasarkan prinsip ini maka kita lebih baik memilih titik potong +1 karena sensitifitasnya paling tinggi 93,3% (Tabel 5). Pada titik potong +1, hanya 2 dari 30 penderita malaria falciparum positif secara mikroskopik menunjukkan hasil negatif terhadap *ICT malaria Pf* dan karena itu bisa tidak mendapat obat antimalaria (Tabel 5).

Dalam situasi sehari-hari seperti di poliklinik, jika kita menghadapi seorang yang dicurigai menderita demam malaria maka kita memerlukan suatu tes diagnostik yang spesifik untuk mengkonfirmasi diagnosis dalam arti kata harus digunakan titik potong yang mempunyai nilai spesifisitas yang paling tinggi yaitu pada titik potong positif 3. Tetapi pada titik potong positif 3 dengan nilai spesifisitas yang sempurna (100%) maka apabila nilai ini digunakan untuk kepentingan terapi akan terdapat 13 dari 30 penderita yang bisa lolos dari pengobatan (tabel 8) oleh karena 13 penderita ini positif secara mikroskopik tapi memberikan hasil negatif pada *ICT malaria Pf*. Oleh karena itu kita dapat memilih titik potong positif 2, dimana titik potong ini terletak paling dekat dengan sudut kiri atas dengan nilai spesifisitas 86%. Walaupun demikian pada titik potong positif 2, 5 dari 30 penderita malaria falciparum positif secara mikroskopis dan menunjukkan hasil negatif pada tes *ICT malaria Pf* sehingga 5 penderita malaria falciparum bisa lolos dari pengobatan (Tabel 7).

Pada evaluasi nilai diagnostik *ICT malaria Pf* terhadap semua penderita demam, titik potong positif 1 dan positif 2 nampak sama baiknya karena ke duanya berjarak sama dengan sudut kiri atas (Gambar 4). Jika kita menemukan seorang penderita dengan demam (karena sebab apapun) dan ingin melakukan konfirmasi diagnostik tentu saja kita memilih titik potong yang mempunyai nilai spesifisitas yang paling tinggi seperti telah disebutkan diatas.

Pada studi epidemiologik malaria seperti *mass fever survey* di lapangan kita dapat menggunakan tes diagnostik *ICT malaria Pf* sebagai alat untuk *screening*. Karena itu untuk keperluan ini, kita lebih baik memilih titik potong +1, karena nilai sensitifitasnya paling tinggi yaitu 93% (Tabel 9).

VI.3 Nilai *Index Youden* .

Index Youden pada penderita dengan klinis demam malaria pada titik potong positif 2 dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut :

$$\begin{aligned} &= \text{sensitifitas} + \text{spesifisitas} (\%) - 100 \\ &= 83,3 \% + 85,7 \% - 100 \% \\ &= 89 \% \end{aligned}$$

Berdasarkan perhitungan diatas didapatkan nilai *Index Youden* pada penderita dengan klinis demam malaria pada penelitian ini adalah 89%. Hal ini menunjukkan bahwa *ICT malaria Pf* mempunyai validitas yang cukup baik.

VI.4 Faktor-faktor yang mempengaruhi hasil penelitian .

Dalam suatu penelitian pasti akan didapatkan beberapa faktor yang mempengaruhi hasil penelitian, sedangkan faktor yang mungkin dapat mempengaruhi hasil penelitian *ICT malaria Pf* ini antara lain :

VI.4.1 Reagen penelitian.

Cara penyimpanan suatu reagen akan mempengaruhi interpretasi suatu hasil, cara penyimpanan yang salah akan menyebabkan reagen rusak sehingga tidak berfungsi sebagaimana mestinya, sehingga akan memberikan hasil *false negatif*. Dalam penelitian ini hal tersebut diatas kemungkinan besar tidak terjadi, karena telah disimpan sesuai dengan ketentuan yang ada.

Usia dari reagen yang tidak begitu lama (12 bulan), pada penelitian yang kurang banyak didapatkan sampel karena kasusnya yang sedikit akan berakibat terbuangnya reagen (*ICT set*) sehingga akan mempengaruhi jumlah sampel (menjadi sedikit) yang didapat sehingga akan mempengaruhi hasil (*se,sp*) penelitian ini.

Hal ini terjadi pada penelitian ini dimana jumlah sampel yang direncanakan 100 sampel sesuai dengan jumlah alat ICT yang tersedia, karena 25 alat (1 set) telah *ex.date* sebelum jumlah sampel yang didapat memenuhi, sehingga alat ini tidak bisa digunakan lagi.

VI.4.2 Hubungan antara pemberian anti malaria terhadap hasil pemeriksaan ICT dan mikroskopis.

Riwayat pemberian terapi antimalaria sebelumnya diperkirakan juga akan mempengaruhi hasil penelitian. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian antimalaria 7 hari sebelum diperiksa tidak berpengaruh terhadap hasil ICT ($P > 0,05$), sedangkan pemberian anti malaria sebelum diperiksa (7 hari sebelum diperiksa) akan berpengaruh terhadap hasil pemeriksaan mikroskopis malaria ($P < 0,05$). Hal ini dapat terjadi karena pada pemberian anti malaria sebelumnya telah membersihkan parasit malaria dalam darah (berkisar antara 3-6 hari parasit mati) sehingga tidak ditemukan pada pemeriksaan mikroskopis, sedangkan pada ICT karena antigen ini beredar dalam darah lebih lama (6-14 hari) sehingga pada pemeriksaan ini masih bisa tertangkap oleh antibodi pada kartu ICT, sehingga memberikan hasil yang kurang bermakna.

VI.4.3 Hubungan antara lama demam dengan hasil ICT.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara lama demam dengan hasil ICT ($P > 0,05$), hal ini dapat terjadi oleh karena antigen terbentuk pada saat terjadi infeksi yang bermanifestasi timbulnya panas, dan pada saat timbul panas diperiksa dengan ICT malaria Pf akan memberikan hasil yang positif sehingga hasil ICT tidak dipengaruhi oleh lama demam.

VI.5 **Tabel 17** Hasil penelitian beberapa metode diagnostik dibandingkan dengan metode konvensional (*Giemsa stain*).

Metode	Tempat	Tahun	N	Se(%)	Sp(%)	Sarana	Waktu
1.QBC	Indonesia	1983	494	92	83	mik.flou rescen.	1jam
2.AO staining*	Indonesia	1991	286	73	94	mik.	1 jam
3.Kawamoto	Indonesia	1991	158	70	82	mik. & filter	1 jam
4.RM test**	Balikpapan	1993	117	73	83	RM kit	5-10 mnt
5.Penelitian ini	Jebara	2000	72	83	86	ICT kit	5 mnt.

1 - 4 penelitian dilakukan di Indonesia oleh Susanto L, et all. Di daerah meso dan hiperendemik malaria.

* AO = *Acridine orange staining*

** RM = *Rapid manual* (menggunakan *Parasigh F*)

VI.6. **Tabel 18.** Beberapa hasil penelitian *ICT malaria Pf* di beberapa negara .

Peneliti	Tempat	Tahun	Jumlah sampel	Se (%)	Sp (%)
Thepsamarn P. et,all.	Myanmar- Thailand	1997	305	93	95
AFRIMS*	Thailand	1997	390	88	90
Bechem NN	Cameroon	1997	199	98	84
Penelitian ini	Jebara- Indonesia	2000	72	83	86

* AFRIMS = United states Army Medical Component Armed Forces Research Institute of Medical Sciences.

Dilihat dari tabel diatas menunjukkan bahwa hasil penelitian Thepsamarn P. et,all. menunjukkan nilai sensitifitas dan spesifisitas yang paling tinggi, hal ini dimungkinkan oleh karena penelitian diatas dilakukan di daerah yang hiper-endemik malaria sehingga menunjukan hasil yang lebih tinggi.

Keterbatasan penelitian .

Pada penelitian ini jumlah sampel yang relatif kecil kurang dapat menggambarkan besarnya nilai diagnostik yang sebenarnya, hal ini yang memungkinkan kenapa penelitian ini mempunyai nilai (Se) yang sedikit berbeda dibanding dengan beberapa negara lain.

RINGKASAN

Malaria masih merupakan problema kesehatan di Indonesia. Di Jawa Tengah beberapa kabupaten (Purworejo, Banjarnegara, Jepara dll.) merupakan daerah endemik malaria dan th. 1999 / 2000 telah dilaporkan adanya kejadian luar biasa malaria termasuk di Kabupaten Jepara. Diantara ke empat plasmodium yang menjadi penyebab, *P. falciparum* merupakan penyebab terbanyak (54,%) dan merupakan satu-satunya yang dapat menyebabkan malaria berat.

Untuk itu maka diagnosis yang cepat, akurat dan mudah dikerjakan sangat diperlukan agar penatalaksanaannya dapat segera diberikan .

ICT malaria P.f merupakan suatu tes diagnostik terbaru untuk menegakkan diagnosis malaria *P. falciparum* yang berdasarkan adanya antigen HRP-2 (*Pf HRP-2*) yang hanya dipunyai oleh *P. falciparum*. Prinsip dari pemeriksaan ini adalah adanya antigen *Pf HRP-2* yang terdapat pada darah orang yang terinfeksi *P. falciparum* yang akan ditangkap oleh antibodi monoklonal yang terdapat pada alat ICT dan akan menimbulkan garis berwarna merah muda / merah sesuai dengan jumlah parasit malaria *falciparum* dalam darah.

Tujuan penelitian ini untuk mengevaluasi nilai diagnostik *ICT malaria Pf* sebagai alat untuk membantu menegakkan diagnosis malaria *falciparum* dalam waktu yang cepat, oleh karena alat ini hanya memerlukan waktu 5 menit sudah memberikan hasil.

Penelitian ini dilakukan di Jepara dalam waktu 10 bulan (Okt 1999 – Juli 2000), didapatkan 72 sampel (37 sampel klinik demam malaria dan 35 sampel demam oleh karena penyakit lain) dengan pengambilan sampel secara potong lintang kemudian dianalisa dengan tabel 2 X 2 dan kurva *ROC* .Hasil dari penelitian ini, pada klinik demam malaria ternyata titik potong positif 2 memberikan hasil yang paling baik oleh karena mempunyai nilai sensitifitas 83 % dan spesifisitas 86 % dimana pada kurva *ROC* terletak pada titik yang paling dekat dengan sudut kiri atas.

Dengan nilai sensitifitas dan spesifisitas yang tinggi, maka kartu *ICT malaria P.f* diharapkan dapat dipakai sebagai alternatif pengganti metode konvensional terutama di daerah yang kurang tenaga terampilnya dalam menggunakan mikroskop.

BAB V11

KESIMPULAN DAN SARAN

VII.1 KESIMPULAN

Pada akhir penelitian dengan 72 sampel yang terdiri dari 37 sampel klinik curiga demam malaria dan 35 demam oleh karena penyakit lain dapat disimpulkan bahwa :

- pada penderita dengan klinik demam malaria, titik potong +2 mempunyai nilai diagnostik yang paling baik yaitu sensitifitas 83 % dan spesifisitas 86 % dengan nilai ramal positif 96 %.

Hasil yang didapat dari penelitian ini diketahui bahwa *ICT malaria Pf* mempunyai nilai yang sensitifitas dan spesifisitas yang baik. Karena itu *ICT malaria Pf* dapat digunakan sebagai salah satu alternatif tes diagnostik penderita dengan klinik curiga demam malaria.

VII.2 SARAN .

Bila kita ingin menggunakan *ICT malaria Pf* ini sebagai *screening* / keperluan terapi atau sebagai konfirmasi diagnostik maka :

- untuk keperluan terapi sebaiknya mempunyai prinsip *over treatment*, titik potong +1 yang dipilih oleh karena mempunyai sensitifitas yang paling tinggi sehingga dapat memotong rantai endemisitas malaria.
- Untuk kepentingan konfirmasi diagnostik maka titik potong +3 yang dipilih oleh karena mempunyai nilai spesifisitas yang paling tinggi.

Melihat hasil penelitian ini (Se: 83,3%) dengan nilai diagnostik yang sedikit berbeda dibandingkan dengan hasil penelitian serupa di beberapa negara lain (Se: 92%), sebaiknya perlu dilakukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar di daerah endemik malaria yang lain.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zulkarnaen I, Update on Malaria. in *Acta Medica Indonesiana*, 1997;29: 161 - 8 .
2. Brown V, et al. Epidemic of Malaria in north-eastern Kenya. *Lancet*. 1998; 352: 1355 - 7.
3. Pribadi W, Plasmodium Falciparum - Parasit malaria, dalam *Parasitologi Kedokteran* , Editor : Gandahusada S, edisi ketiga, FKUI, Jakarta 1998, 192-7.
4. Sing N, Saxena A, Valecha N, Field evaluation of the ICT malaria P.f/P.v Immunochromatographic test for diagnosis of plasmodium falciparum and P. Vivak infection in forest villages of Chhindwara, central India. In *A European Journal Tropical Medicine & International Health*. 2000; 5 : 765-70.
5. Proux S, Hkirijareon L, Ngamngonkiri C, McConnell S, Nosten F. Short Communication : Paracheck-P.f : a new, inexpensive and reliable rapid test for P. falciparum malaria. In *A European Journal Tropical Medicine & International Health*. 2001; 6 : 99-101.
6. Harijanto P.N. *MALARIA, Epidemiologi, patogenesis, manifestasi klinik dan Penanganan*. EGC, Jakarta, 2000; 166-71.
7. Peter G, Kremsner, Gertraud M, et all. Immune response in patients during and after plasmodium falciparum infection, in *The Journal of Infectious Diseases*, 1990: 161; 1025 – 1028.
8. Snow RW, et al. Relation between severe malaria morbidity in children and level of plasmodium falciparum transmission In Africa. *Lancet*. 1997;349:1650 - 4.
9. Hall, JA. Editorial: Mothers, Malaria and resistance, *Tropical Medicine and International Healt, A Eueopean Journal*, 2000; 5; 753 -- 4.Sya'roni A, Sobri E.
10. Aikawa, M. Humam cerebral malaria . *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1988;39 : 3-10 .
11. Gambaran klinis malaria falciparum yang dirawat di RSUD Lahat. *Acta medica Indonesiana* 1997;29: 187 - 9.

12. The clinical management of Acute Malaria. World Health Organization Regional Office for South-East Asia. New Delhi, 1990. 31 - 7.
13. Abidin SAN, Susanto L, Astuti H. Old and new tool for malaria diagnosis. *Acta Medica Indonesiana*. 1997;29: 169 - 74.
14. Thepsamarn P, et al. The ICT Malaria Pf: A Simple, rapid dipstick test for the diagnosis of *Plasmodium falciparum* malaria at the Thai-Myanmar Border. *The southeast Asian Jpurnal of Tropical Medicine and Public Health*. 1997;28: 723 - 6 .
15. Smith JH. Malaria : Clinical Laboratory features. *Clinical Mikrobiology Newsletter*. 1995;17 : 185 - 8 .
16. Ciniical medicine and Disease proces. Oaks SC, et al. (eds). In *Malaria : Obstacles and Opportunities*. National Academy Press. Washington, DC. 1991. 57 - 72 ..
17. Diagnostic test. Oaks SC,et al (eds). In *Malaria: Obstacles and opportunities*. National Academy Press. Washington, D.C. 1991. 73 - 86 .
18. Hidayati S, et al. Seroepidemiology study on malaria using circumsporozoite and ring-infected erythrocyte surface antigen in Lombok, West Nusa tenggara, Indonesia. *Acta Medica Indonesiana*. 1997;29: 175 - 84 .
19. Astuty H, Pribadi W, Rasidi R. Perbandingan pemeriksaan parasite malaria dengan pemeriksaan Jingga Akridine dan Giemsa pada penduduk daerah endemi malaria di Indonesia. *Majalah kedokteran Indonesia*. 1998;48 : 192 - 6.
20. Shiff CJ, Minjas J, Premji The rapid manual Parasight^R F test. A new diagnostic tool for *plasmodium falciparum* infection. *Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1993;87 : 646 - 8 .
21. Tumbelaka AR, Diagnosis demam berdarah dengue. Dalam Hadinegoro SH, naskah lengkap Demam Berdarah Denngue, pelatihan bagi pelatih, dokter spesialis anak dan dokter spesialis penyakit dalam dalam tatalaksana kasus DBD. Jakarta. 1999; 75-80
22. Dietze R, et al. The diagnosis of *plasmodium falciparum* infection using a new antigen detection system. *American Journal Trop. Med. Hyg*. 1995;52 : 44 - 9 .
23. Wibisono HW, Aspek klinik malaria otak pada orang dewasa. *Acta Medica Indonesiana*. 1995;27 : 189 - 217 .
24. Susalit E, Raharjo JP. Infeksi saluran kemih, dalam Suparman, *Ilmu Penyakit Dalam*, Jilid II. Balai penerbit FKUI, Jakarta 1990; 264-274.

25. Yusuf I, Pneumonia Bakterialis, dalam Suparman, Ilmu Penyakit Dalam, jilid II. Balai Penerbit FKUI, Jakarta 1990, 695-709.
26. Widiastuti-Samekto. Penilaian tes diagnostik. Dalam Epidemiologi klinik dan Critical appraisal. Husni A.Ed. Semarang, Badan Penerbit Universitas Diponegoro , 1996 : 14 - 26 .
27. Beadle C, et al. Diagnosis of malaria by detection of plasmodium falciparum HRP-2 antigen with a rapid dipstic antigen capture assay. Lancet 1994;343: 567-76.
28. GD, Kroger J, Knobloch J, et all. Exchange blood transfusion in severe Falcipsum malaria : retrospective evaluation of 61 patients treated with, compared to 63 patients treated without, exchange transfusion, in Tropical Medicine & International Healt, A European Journal, vol. 2, 1997, 733-40.
29. AMRAD, ICT Malaria P.f ML 01. Trials reports, 1997.
30. Pusponegoro HD, Wila-Wiryra IGN, Pudjiadi AH, Bisanti J, Zulkarnaen SZ. Uji Diagnostik. dalam Dasar dasar metodologi penelitian klinis. Sastroasmoro S, Ismail S (eds). Jakarta ,Bina aksara, 1995; 126-42.
31. Sacket DL, Haynes RB, Tugwell P. Clinical Epidemiologi, 3 rd, Little Brown & Co, Toronto, 1985 .
32. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner HW. Clinical Epidemiologi-the Essensials. William & William, Baltimore, 1982.