HUBUNGAN ANEMIA DENGAN KEPARAHAN MALARIA PADA PASIEN RAWAT INAP

PROPOSAL SKRIPSI



Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan

Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

Athaya Thirza Nayaka

(030002200178)

UNIVERSITAS TRISAKTI

FAKULTAS KEDOKTERAN

JAKARTA

2026

Bidang Ilmu:Ilmu Penyakit Dalam

Klinik

PROPOSAL SKRIPSI

HUBUNGAN ANEMIA DENGAN KEPARAHAN MALARIA PADA PASIEN RAWAT INAP

UNIVERSITAS TRISAKTI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan

Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

Athaya Thirza Nayaka, 030002200178

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS TRISAKTI

JAKARTA, JUNI 2026

PERSETUJUAN

Proposal Skripsi

Judul:

HUBUNGAN ANEMIA DENGAN KEPARAHAN MALARIA PADA PASIEN RAWAT INAP

Athaya Thirza Nayaka

030002200178

Telah disetujui untuk diuji di hadapan

Tim Penguji Proposal Skripsi

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Rabu , 17 Juni 2026

Pembimbing

(dr. David Tjahyadi, M. Kes)

NIK 2515/USAKTI

PERNYATAAN KEASLIAN PROPOSAL SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama	: Athaya Thirza Nayaka
NIM	: 030002200178
Program Studi	: Kedokteran
Alamat Korespondensi	: Bintaro Jaya Sek. 7, Kebayoran Garden, Blok B-02, Tangerang Selatan.
Telepon / mobile	: 08119622223
E-mail	: athayathirza@gmail.com
Judul skripsi	: Hubungan Anemia dengan Keparahan Malaria pada Pasien Rawat Inap

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang saya tulis ini adalah benar-benar merupakan hasil karya ilmiah saya sendiri. Skripsi ini belum pernah diajukan sebagai suatu karya ilmiah untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut sesuai dengan SK Permendiknas No.17 tahun 2010 tentang pencegahan dan penanggulangan plagiat di perguruan tinggi.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya, agar dapat dimanfaatkan sebagaimana mestinya.

Jakarta, 17 Juni 2026



Athaya Thirza Nayaka
030002200178

DAFTAR ISI

PERSETUJUAN iii

PERNYATAAN KEASLIAN PROPOSAL SKRIPSI iv

DAFTAR ISI v

DAFTAR TABEL vi

DAFTAR GAMBAR vii

BAB I 1

PENDAHULUAN 1

1.1 Latar belakang 1

1.2 Perumusan masalah 2

1.3 Tujuan 3

1.3.1 Tujuan Umum 3

1.3.2 Tujuan Khusus 3

1.4 Hipotesis 3

1.5 Manfaat 3

TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA DAN KERANGKA TEORI 4

2.1 Tinjauan Pustaka 4

2.1.1 Malaria 4

2.1.2 Anemia 19

2.1.3 Anemia akibat Malaria 21

2.1.4 Keparahan Malaria pada Pasien Rawat Inap 33

2.1.5 Hubungan Anemia dengan Keparahan Malaria 36

2.2 Ringkasan Pustaka 38

2.3 Kerangka Teori 40

BAB III 41

KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL 41

3.1 Kerangka Konsep 41

3.2 Definisi Operasional 42
BAB IV 44
METODE 44
4.1 Desain 44
4.2 Lokasi dan Waktu 44
4.3 Populasi dan Subjek 44
4.4 Bahan dan Instrument 47
4.6 Etika penelitian 51
4.7 Penjadwal penelitian 52
DAFTAR PUSTAKA 53
Lampiran 57
Lampiran 1. Lembar Pengumpulan Data 57
Lampiran 2. Kriteria Inklusi dan Ekslusi 58
Lampiran 3. Klasifikasi Anemia WHO 58
Lampiran 4. Kriteria Malaria Berat WHO 58
Lampiran 5. Template Tabulasi Data 59
Lampiran 6. Karakteristik Demografi Subjek Penelitian 60
Lampiran 7. Distribusi Derajat Anemia pada Pasien Malaria 60
Lampiran 8. Distribusi Keparahan Malaria pada Pasien Rawat Inap 61
Lampiran 9. Hubungan Derajat Anemia dengan Keparahan Malaria pada Pasien Rawat Inap 61

DAFTAR TABEL

- Tabel 1. Pengobatan Malaria *falciparum*, *vivaks*, dan *ovale* 16
- Tabel 2. Anemia berdasarkan Derajat Keparahan WHO 19
- Tabel 3. Sistem Skoring Keparahan ……35
- Tabel 4. Ringkasan Pustaka 38

- Tabel 5. Definisi Operasional 42
- Tabel 6. Penjadwalan Pelaksanaan Penelitian 52

DAFTAR GAMBAR

- Gambar 1. Kerangka Teori 40
- Gambar 2. Kerangka Konsep 41
- Gambar 3. Alur Kerja Penelitian 50

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Malaria merupakan salah satu masalah kesehatan global, terutama pada daerah tropis dan subtropik. Penyakit ini disebabkan oleh parasit *Plasmodium* yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina. WHO menyatakan bahwa Malaria masih menjadi penyebab kematian tinggi, terutama pada kelompok rentan seperti anak-anak dan ibu hamil. Di Indonesia, kasus malaria sering ditemukan di wilayah timur Indonesia. Spesies ditemukan di Indonesia antara lain *P. falciparum, P. vivax, P. malariae, P. knowlesi* dan *P. ovale.*[5]

Berdasarakan data WHO 2024, kasus malaria secara global telah mencapai jumlah estimasi 282 juta kasus di 80 negara endemis malaria. Angka kematian akibat malaria tercatat mencapai 610.000 kasus pada tahun 2024.[1] Di Indonesia kasus malaria tercatat sebanyak 543.965 kasus pada tahun 2024 dengan API (Annual Parasite Incidence) 1,93 per 1000 penduduk. Sebagian besar kasus malaria terjadi di tanah Papua sebesar 93% dengan persebaran terbanyak dilaporkan berada di Provinsi Papua sebanyak 229.786 kasus positif malaria. Jika dilihat dari jenis parasit yang terinfeksi, Plasmodium falciparum merupakan parasit yang sering ditemukan sebesar 51% dari total seluruh kasus malaria.[2]

Hubungan antara anemia dengan dinamika infeksi malaria menunjukkan interaksi yang kompleks dan multidimensional, baik sebagai manifestasi hematologi utama maupun sebagai indikator keparahan klinis. Penelitian potong lintang oleh Parera *et al.* (2025) membuktikan adanya korelasi negatif yang signifikan antara kepadatan parasit malaria dan kadar hemoglobin ($r=-0,318$; $p<0,001$), di mana seluruh pasien positif malaria (100%) mengalami anemia dengan mayoritas berada pada kategori anemia

berat sebesar 87,5%. Penurunan kadar hemoglobin yang masif ini sejalan dengan studi observasional analitik oleh Mansoor *et al.* (2022) yang menegaskan bahwa anemia merupakan manifestasi hematologi paling menonjol pada infeksi akut, di mana penurunan hemoglobin terjadi secara signifikan seiring dengan peningkatan total biomassa parasit dalam tubuh. Variasi kejadian anemia ini juga sangat dipengaruhi oleh jenis parasit, di mana studi potong lintang oleh Suryadi *et al.* (2021) menemukan hubungan yang signifikan (p=0,001) antara jenis *Plasmodium* dengan kejadian anemia, dengan angka prevalensi anemia pada infeksi *Plasmodium falciparum* jauh lebih tinggi (82%) dibandingkan infeksi *Plasmodium vivax* (47,3%). Di sisi lain, sebuah tinjauan pustaka oleh Rahmawati *et al.* (2025) memetakan secara molekuler bahwa faktor genetik *host* berupa mutasi heterozigot HbAS (sel sabit) justru memberikan proteksi terhadap manifestasi klinis malaria berat melalui mekanisme komparatif yang meliputi akselerasi *sickling*, translokasi miRNA, serta penurunan kemampuan penempelan parasit (*cytoadherence*) pada endotel mikrovaskular.[3,7,9,11]

Perbedaan temuan yang kontradiktif, ini menunjukkan adanya kesenjangan informasi mengenai peran sebenarnya dari anemia dalam dinamika infeksi malaria. Sebagian besar penelitian sebelumnya masih berfokus pada populasi umum atau anak-anak tanpa melihat spesifik profil pasien yang sudah dalam kondisi rawat inap dengan derajat keparahan klinis yang terukur. Oleh karena itu, penelitian ini sangat diperlukan untuk menganalisis lebih dalam hubungan anemia dengan tingkat keparahan malaria pada populasi pasien rawat inap guna mengklarifikasi apakah anemia berperan sebagai faktor risiko yang memperburuk keadaan atau justru memiliki pengaruh protektif dalam konteks klinis.

1.2 Perumusan masalah

Apakah terdapat hubungan antara anemia dengan tingkat keparahan malaria pada pasien rawat inap?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara anemia dengan tingkat keparahan malaria pada pasien rawat inap.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui derajat anemia pada pasien malaria rawat inap.
2. Mengetahui tingkat keparahan malaria pada pasien rawat inap berdasarkan kriteria malaria berat menurut WHO
3. Menganalisis hubungan antara derajat anemia dengan tingkat keparahan malaria pada pasien rawat inap.

1.4 Hipotesis

Terdapat hubungan antara anemia dengan tingkat keparahan malaria.

1.5 Manfaat

1. Bagi pengembangan ilmu pengetahuan

   Memberikan kontribusi ilmiah mengenai hubungan antara anemia dan keparahan malaria, serta memperkaya data epidemiologis khususnya pada pasien rawat inap sebagai dasar pengembangan penelitian selanjutnya.
2. Bagi profesi/institusi

   Menjadi bahan pertimbangan bagi tenaga kesehatan dan rumah sakit dalam deteksi dini serta perbaikan protokol manajemen cairan dan transfusi dalam penatalaksanaan pasien malaria dengan anemia guna mencegah progresivitas ke arah malaria berat.
3. Bagi Masyarakat

   Meningkatkan pemahaman masyarakat mengenai pentingnya pemeriksaan kadar hemoglobin pada penderita malaria untuk mencegah komplikasi dan mempercepat penanganan yang tepat.

BAB II

TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA DAN KERANGKA TEORI

2.1 Tinjauan Pustaka

2.1.1 Malaria

2.1.1.1 Definisi Malaria

Malaria merupakan penyakit infeksi protozoa yang disebabkan oleh parasit genus *Plasmodium* dan ditularkan kepada manusia melalui gigitan nyamuk betina dari genus *Anopheles*.[5]

2.1.1.2 Etiologi Malaria

a. Berdasarkan Spesies Plasmodium

Setiap spesies *Plasmodium* memiliki preferensi invasi sel darah merah (*tropisme*) dan pola perkembangan intraeritrositik yang spesifik, yang secara langsung menentukan manifestasi serta derajat keparahan klinis pada pejamu. *Plasmodium falciparum* merupakan spesies paling virulen karena mampu menginvasi eritrosit di semua tingkatan usia serta menginduksi fenomena sitoadherensi dan sekuestrasi mikrovaskular yang memicu kegagalan organ multistemik dan krisis hematologi berupa anemia berat. Sebaliknya, *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale* menunjukkan tropisme selektif terhadap retikulosit (sel darah merah muda) dan memiliki fase dorman (*hipnozoit*) di dalam jaringan hati yang dapat memicu relaps klinis di masa mendatang. Sementara itu, *Plasmodium malariae* memiliki kecenderungan menginvasi eritrosit matang dengan siklus replikasi yang lebih lambat (kuartana), dan *Plasmodium knowlesi* merupakan varian zoonotik dengan siklus replikasi sangat cepat (24 jam) yang berpotensi menimbulkan infeksi berat serupa *falciparum* jika tidak ditangani secara progresif.[19]

b. Berdasarkan Vektor Transmisi

Vektor utama malaria adalah nyamuk Anopheles betina. Infeksi terjadi setelah nyamuk menyuntikkan fase infektif telur kedalam darah. Di Indonesia terdapat tiga spesies *Anopheles* yaitu *Anopheles sundaicus* yang biasa ditemukan di daerah pantai, *Anopheles maculatus* yang biasa ditemukan pada daerah perbukitan atau perkebunan dan terakhir *Anopheles balabacensis* yang biasa ditemukan pada daerah hutan.[1]

2.1.1.3 Klasifikasi Malaria

WHO mengklasifikasikan derajat infeksi malaria berdasarkan tingkat keparahan klinis dan risiko mortalitas pejamu menjadi dua kategori utama, yaitu malaria tanpa komplikasi (*uncomplicated malaria*) dan malaria berat (*severe malaria*). Stratifikasi ini menjadi instrumen klinis yang krusial untuk menentukan urgensi triase, memandu keputusan rawat inap, serta menetapkan protokol tatalaksana antimalaria yang tepat. [2]

Malaria tanpa komplikasi didefinisikan sebagai infeksi parasit *Plasmodium* yang bermanifestasi dengan gejala sistemik umum tanpa disertai bukti klinis maupun laboratoris adanya disfungsi organ vital. Pasien pada kategori ini umumnya datang dengan kesadaran penuh atau GCS normal dan mengeluhkan sindrom demam paroksismal (baik periodik maupun tidak teratur) yang disertai menggigil, diaforesis, sakit kepala, myalgia, malaise, serta gangguan gastrointestinal ringan seperti mual dan muntah. Meskipun manifestasi hematologi berupa anemia ringan hingga sedang sering dijumpai pada fase ini, pemeriksaan penunjang menunjukkan bahwa kapasitas fisiologis pejamu masih terkompensasi adekuat, ditandai dengan kadar hemoglobin yang tetap berada di batas aman (≥ 5 g/dL), serta tidak ditemukannya indikator kegawatdaruratan metabolik seperti asidosis berat atau hipoglikemia. [16,19]

Sebaliknya, malaria berat diklasifikasikan sebagai suatu kondisi kegawatdaruratan medis yang ditegakkan apabila ditemukan bentuk aseksual parasit malaria (terutama *Plasmodium falciparum* atau *Plasmodium vivax*) yang disertai oleh

satu atau lebih kriteria klinis dan laboratoris yang mengindikasikan kegagalan organ multistemik atau risiko kematian yang tinggi. Manifestasi klinis utama dari komplikasi ini meliputi gangguan kesadaran berat hingga koma (malaria serebral), kejang berulang, kolaps sirkulasi atau syok (tekanan darah sistolik <80 mmHg pada dewasa), edema paru akut atau *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), perdarahan spontan abnormal, serta ikterus (jaundice) yang disertai tanda disfungsi organ vital lainnya. [16,19]

Kondisi klinis tersebut dipertegas oleh temuan laboratorium yang menunjukkan kerusakan metabolik dan struktural yang masif, antara lain krisis hematologi berupa anemia berat (kadar hemoglobin <5 g/dL pada anak atau <7 g/dL pada dewasa), hipoglikemia berat (glukosa darah <40 mg/dL), asidosis metabolik berat (kadar laktat >5 mmol/L atau bikarbonat plasma <15 mmol/L), gagal ginjal akut (kadar kreatinin serum >3 mg/dL atau manifestasi oliguria), serta hiperparasitemia di mana densitas arasite telah menginfeksi lebih dari 10% total eritrosit. Identifikasi cepat terhadap batas-batas klasifikasi ini mutlak diperlukan di ruang rawat inap guna mencegah progresivitas penyakit yang fatal. [16,19]

2.1.1.4 Epidemiologi Malaria

Berdasarkan data WHO (2025) terdapat sekitar 282 juta kasus malaria di seluruh dunia pada tahun 2024, meningkat sekitar 9 juta kasus (3 %) dibandingkan tahun 2023. Insiden malaria 64 per 1000 populasi rentan, peningkatan sebesar 2% dari 62,7 % per 1000 populasi yang berisiko pada 2023. Pada tahun 2024 Nigeria (24,3 %), Republik Demokratik Kongo (12,5 %), Uganda (4,4 %), dan Mozambik (3,6 %) menyumbang hampir setengah dari semua kasus. Angka kematian telah mencapai sekitar 610,000 kematian akibat malaria secara global. Madagascar (+4900), Ethiopia (+3800) dan Yemen (+932) ketiga negara menyumbang 85 % peningkatan dari 2023 ke 2024. Dari tahun 2000 hingga 2015 terjadi penurunan kematian akibat malaria sekitar 33,1 %. Antara 2015 hingga 2024, angka kematian mengalami peningkatan sebesar 5,5 %. Di wilayah Mediterania Timur, anak-anak di bawah usia lima tahun menyumbang 36,4 % dari total kematian akibat malaria. Populasi yang berisiko di

Amerika terjadi di daerah Amazon, terutama pada masyarakat adat yang tinggal di perbatasan dengan akses layanan terbatas, serta area pertambangan emas.[1]

Menurut data Kemenkes (2024) jumlah kasus malaria yang tercatat di Indonesia sekitar 543.965 kasus positif malaria pada tahun 2024., terjadi peningkatan sebesar 30% dibandingkan 2023 yang berjumlah 418.546 kasus. Annual Parasite Incidence (API) menunjukkan bahwa pada 2024 mendapat angka 1,93. Untuk wilayah persebaran malaria, 508.072 kasus (93 %) dati total kasus nasional berasal dari Tanah Papua dengan kasus tertinggi diperoleh Provinsi Papua sebanyak 229.786 kasus. Angka kematian tercatat sebesar 132 kasus. Kematian terbanyak terdapat di Kabupaten Yahukimo, Provinsi Papua Pegunungan dengan 16 kasus kematian. Kelompok rentan yang sering dijumpai adalah kelompok ibu hamil sebesar 5.617 kasus dan balita sebesar 69.952 kasus positif yang dimana sering terjadi pada rentan usia 1 - 5 tahun. Jenis *Plasmodium* yang sering ditemukan adalah *Plasmodium falciparum* dengan jumlah persentase berkisar 51% dari seluruh total malaria yang dilaporkan.[2]

2.1.1.5 Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis infeksi malaria sangat bervariasi, berkisar dari gejala prodromal ringan hingga kondisi sistemik akut yang mengancam jiwa. Secara umum, sebelum memasuki siklus eritrositik yang sinkron, pasien akan mengeluhkan gejala konstitusional non-spesifik seperti malaise, sakit kepala berat, myalgia (nyeri otot), anoreksia, serta demam subfebris yang disertai mual dan muntah. Ketika parasit telah bersinkronisasi di dalam sel darah merah, manifestasi klinis akan berkembang menjadi paroksismal yang khas, terdiri atas tiga stadium utama (*malaria paroxysm*). Perjalanan klinis ini diawali oleh stadium dingin (*cold stage*) selama 15–60 menit yang ditandai dengan menggigil hebat dan vasokonstriksi perifer sehingga kulit tampak pucat. Kondisi ini segera diikuti oleh stadium panas (*hot stage*) selama 2–6 jam, di mana pasien mengalami hipertermia atau demam tinggi berkisar 39°C–41°C yang disertai dengan muka memerah (*flushing*), takikardia, serta sefalalgia yang intens. Siklus ini diakhiri oleh stadium berkeringat (*sweating stage*), yang ditandai dengan diaforesis

profus (keringat berlebih), penurunan suhu tubuh secara cepat hingga mencapai batas normal, dan fase lemas (*fatigue*) pasca-serangan.[16,19]

Periodisitas dan karakteristik manifestasi klinis ini sangat ditentukan oleh spesies *Plasmodium* yang menginfeksi pejamu, yang mencerminkan perbedaan kinetika siklus intraeritrositik masing-masing parasit. Infeksi oleh *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale* menimbulkan pola demam tertiana klasik yang berulang setiap 48 jam, dengan temuan klinis berupa splenomegali yang tampak lebih jelas akibat hiperaktivitas sistem retikuloendotelial, serta risiko terjadinya relaps klinis di masa mendatang yang dipicu oleh reaktivasi fase dorman (hipnozoit) di dalam jaringan hepatosit. Sebaliknya, *Plasmodium malariae* memiliki siklus replikasi yang lebih lambat sehingga memicu demam kuartana dengan periodisitas setiap 72 jam, dan infeksinya yang bersifat kronis-indolen kerap dikaitkan dengan komplikasi imunologis jangka panjang berupa sindrom nefrotik. [15,16,19]

Sementara itu, *Plasmodium knowlesi* sebagai varian zoonotik menunjukkan pola demam tinggi harian dengan siklus replikasi sangat cepat (24 jam) yang sering disertai keluhan gastrointestinal berupa diare serta nyeri sendi. Spesies yang paling virulen dan destruktif, yaitu *Plasmodium falciparum*, memicu pola demam tertiana maligna yang cenderung tidak teratur atau kontinu. Akibat spektrum invasi eritrositnya yang luas serta induksi fenomena sitoadherensi, infeksi *P. falciparum* bermanifestasi secara klinis dengan anemia berat, splenomegali berderajat ringan hingga sedang, dan berisiko tinggi mengalami progresivitas menjadi malaria serebral atau disfungsi organ multistemik (malaria berat) pada pasien rawat inap. [15,16,19]

2.1.1.6 Patofisiologi Malaria

Infeksi malaria dimulai ketika nyamuk betina *Anopheles* yang terinfeksi menyuntikkan sporozoit ke sirkulasi darah manusia. Sporozoit ini akan cepat menginvasi hepatosit dan sebagain besar sprozoit tersebut tidak lagi berinokulasi di darah dalam 30 menit. Pada fase aseksual ini parasit di hepar akan bermultiplikasi menginvasi hepatosit dan membentuk skizon hepatik atau jaringan. Setelah beberapa periode parasit akan memproduksi 10.000-30.000 merozoit (Untuk *P. vivax* dan *P. ovale*, sebagian parasit membentuk hipnozoit yang menjadi penyebab terjadinya relaps). Stadium hepar ini akan berlangsung hingga 1-3 minggu. Khusus untuk *P. malariae* dapat berlangsung 2-4 minggu lebih lama.[16,20]

Setelah melalui stadium hepar, parasit dilepaskan dan memasuki ke dalam sirkulasi. Pada fase eritrositik ini, arasite akan memasuki sel RES di limpa dan mengalami fagositosis dan filtrasi. Merozoit yang berada di dalam darah akan melalui tiga stadium yaitu stadium trofozoit cincin, trofozoit matang, dan terakhir menjadi skizon eritrosit. Skizon eritrosit ini akan pecah dan melepaskan 5-30 merozoit ke dalam aliran darah. Merozoit ini akan kembali menginvasi eritrosit dan mengulang siklus aseksualnya hingga tidak ada lagi eritrosit yang dapat diinfeksi. Penyakit ini merupakan efek langsung dari siklus aseksual arasite (invasi dan destruksi eritrosit) dan juga reaksi imun host. [16,20]

Rupturnya Skizon parasit *Plasmodium* dalam sel darah merah akan memicu hemolisis tidak langsung di mana terjadi penghancuran massal eritrosit yang sehat oleh makrofag di limpa. Hal ini terjadi akibat stress oksidatif dan perubahan struktur sel eritrosit. Di saat yang sama, infeksi merangsang pelepasan sitokin pro-inflamasi (seperti TNF-α dan IL-6) yang menyebabkan diseritropoiesis atau gangguan produksi sel darah merahbaru di sumsum tulang, sekaligus meningkatkan sekresi hormon hepcidin yang mengunci arasite zat besi dalam makrofag sehingga sumsum tulang

mengalami defisiensi besi fungsional dan gagal mengompensasi penurunan arasit kadar hemoglonin tubuh.[14,20,22]

Demam yang timbul pada malaria diawali oleh pecahnya skizon darah yang melepaskan bermacam-macam antigen, termasuk pola molekul arasite yang dikenali oleh *Toll-Like Receptor 9* (TLR-9) sebagai komponen sistem imun bawaan (*innate immunity*). Pengenalan antigen oleh TLR-9 ini akan mengaktifkan jalur sinyal *Nuclear Factor-kappa B* (NF-κB), yang kemudian menginduksi makrofag, monosit, dan limfosit untuk melepaskan berbagai sitokin proinflamasi seperti *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF-α) dan *Interleukin-6* (IL-6). Sitokin-sitokin ini selanjutnya dibawa oleh aliran darah menuju hipotalamus selaku pusat regulasi termoregulasi tubuh, memicu peningkatan *set point* suhu yang manifestasi klinisnya berupa demam dengan periodisitas khas sesuai spesies *Plasmodium* yang menginfeksi.[20,21]

2.1.1.7 Diagnosis Malaria

Manifestasi klinis malaria dapat bervariasi dari ringan sampai membahayakan nyawa. Oleh karena itu, anamnesis riwayat perjalanan ke daerah endemis malaria penderita perlu diperiksa. Untuk anak <5 tahun diagnosis menggunakan MBTS namun pada daerah endemis rendah dan sedang perlu untuk ditambahkan riwayat perjalanan dan transfusi sebelumnya. Diagnosis pasti malaria harus ditegakkan dengan pemeriksaan sediaan darah secara mikroskopis stau *Rapid Diagnostic Test* (RDT).[15,19,20]

1. Malaria

A. Anamnesis

Pendekatan klinis awal dalam penegakkan diagnosis malaria berpusat pada anamnesis yang komprehensif, dengan fokus utama mengevaluasi karakteristik keluhan serta riwayat paparan epidemiologis pasien. Pasien umumnya datang dengan keluhan prodromal dan gejala sistemik berupa demam, menggigil, serta diaforesis (berkeringat) yang dapat disertai dengan manifestasi sekunder seperti sakit kepala berat,

mual, muntah, diare, dan myalgia atau pegal-pegal pada otot. Klinisi wajib melakukan eksplorasi mendalam mengenai onset keluhan dengan mengidentifikasi adanya riwayat demam serupa dalam kurun waktu 1 hingga 2 minggu sebelumnya, serta menanyakan riwayat diagnosis infeksi malaria terdini dan jenis obat antimalaria yang pernah dikonsumsi oleh pasien. Mengingat malaria merupakan penyakit endemis yang sangat bergantung pada transmisi vektor, penelusuran riwayat perjalanan (*travel history*) menjadi parameter krusial; anamnesis harus mengonfirmasi apakah pasien memiliki riwayat berkunjung atau tinggal di daerah endemis malaria dalam jangka waktu masa inkubasi parasit. Pada populasi khusus seperti anak-anak berusia di bawah 5 tahun di daerah dengan tingkat endemisitas rendah hingga sedang, komponen anamnesis ini wajib diperluas dengan menggali riwayat perjalanan keluarga serta riwayat prosedur transfusi darah sebelumnya guna menyingkirkan kemungkinan transmisi mekanis.[14,19]

B. Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan fisik pada pasien malaria dilakukan secara sistematis untuk mengidentifikasi tanda-tanda objektif dari infeksi parasit serta mendeteksi potensi komplikasi sistemik sedini mungkin. Parameter klinis utama ditandai dengan adanya peningkatan suhu tubuh aksiler yang mencapai ≥37,5°C sebagai respons pirogenik terhadap rupturnya skizon eritrosit. Pada inspeksi, tanda anemia fungsional dapat dievaluasi secara klinis melalui pemeriksaan objektif pada konjungtiva palpebra atau telapak tangan yang tampak pucat (*anemic/pallor*), serta pemeriksaan sklera ikterik apabila telah terjadi hemolisis berat atau disfungsi hepatoseluler. Melalui pendekatan palpasi dan perkusi pada abdomen, klinisi dapat menemukan adanya organomegali berupa splenomegali dan hepatomegali, yang merepresentasikan manifestasi hiperaktivitas sistem retikuloendotelial dalam mengeliminasi eritrosit yang terinfeksi maupun sel darah merah sehat yang mengalami kerusakan oksidatif sekunder. [14,19]

C. Pemeriksaan laboratorium

1. Pemeriksaan dengan mikroskop

Konfirmasi diagnosis pasti infeksi malaria secara *gold standard* ditegakkan melalui pemeriksaan sediaan darah tepi (SD) yang dianalisis secara mikroskopis menggunakan mikroskop binokuler. Prosedur ini melibatkan pembuatan dua jenis sediaan pada kaca objek, yaitu sediaan darah tebal dan sediaan darah tipis. Sediaan darah tebal diaplikasikan untuk melakukan skrining cepat guna menentukan ada atau tidaknya parasit malaria dalam sampel sirkulasi dengan sensitivitas yang tinggi. Sementara itu, sediaan darah tipis yang telah difiksasi digunakan secara spesifik untuk mengidentifikasi jenis spesies *Plasmodium* yang menginfeksi, menentukan stadium perkembangan parasit (seperti trofozoit, skizon, atau gametosit), serta menghitung kepadatan parasit (*parasite density*) atau persentase eritrosit yang terinfeksi secara kuantitatif guna memandu evaluasi klinis dan pemantauan hasil pengobatan pasien. [14,19]

2. Pemeriksaan dengan RDT (*Rapid Diagnostic Test*)

Pemeriksaan *Rapid Diagnostic Test* (RDT) merupakan metode diagnostik cepat berbasis imunokromatografi aliran lateral (*lateral flow immunochromatographic assay*) yang digunakan untuk mendeteksi keberadaan antigen spesifik besutan parasit *Plasmodium* di dalam darah pejamu. Di Indonesia, kit RDT standar bekerja dengan mendeteksi dua target antigen utama, yaitu *Histidine-Rich Protein 2* (HRP-2) yang diproduksi secara spesifik oleh stadium trofozoit dan gametosit muda *Plasmodium falciparum*, serta *Parasite Lactate Dehydrogenase* (pLDH) berupa enzim glikolitik vital yang diekspresikan oleh semua spesies *Plasmodium* yang hidup bersirkulasi dalam darah. Mekanisme kerja instrumen ini sepenuhnya mengandalkan prinsip interaksi pengikatan antigen-antibodi pada membran nitroselulosa stik tes. Prosedur diawali dengan meneteskan sampel darah lengkap beserta cairan penyangga (*buffer fluid*) pada sumur sampel untuk melisiskan dinding eritrosit agar antigen intraseluler parasit dapat terlepas ke luar sel. Campuran tersebut kemudian bermigrasi naik menyusuri strip

membran via gaya kapilaritas menuju zona konjugat, di mana antigen parasit yang bebas akan berikatan dengan antibodi monoklonal spesifik antimalaria yang telah dilabeli partikel warna emas koloid atau selenium hingga membentuk kompleks imun berlabel.[6,15,19]

Saat kompleks imun ini terus bergerak dan mencapai garis tes (*Test Line*), antibodi monoklonal tangkap (*capture antibodies*) yang imobil di area tersebut akan mengikat epitopp lain dari antigen parasit. Akumulasi partikel emas koloid yang terperangkap pada garis tes ini memicu visualisasi perubahan warna berupa munculnya pita merah atau ungu yang menandakan hasil positif infeksi. Sisa cairan sirkulasi yang tidak berikatan kemudian akan terus bermigrasi ke ujung atas strip menuju garis kontrol (*Control Line*) yang mengandung antibodi sekunder. Pengikatan antibodi sekunder terhadap sisa antibodi berlabel ini wajib memunculkan garis warna sebagai validasi bahwa cairan sampel telah bermigrasi secara adekuat dan komponen imunokromatografi alat berfungsi normal. Meskipun sangat krusial untuk triase cepat di unit gawat darurat atau fasilitas dengan keterbatasan akses mikroskopis, pemeriksaan RDT tidak dapat digunakan untuk mengevaluasi hasil pengobatan ataupun memantau densitas parasit pasca-terapi. Hal ini disebabkan karena antigen malaria, khususnya HRP-2, memiliki waktu paruh yang panjang dan tetap dapat bersirkulasi dalam darah hingga menghasilkan respons positif palsu hingga 28 hari setelah parasit dibersihkan total oleh obat antimalaria.[5,6,15,19]

2. Malaria berat

Penegakan diagnosis malaria berat merupakan suatu langkah kegawatdaruratan klinis yang mendasari keputusan intervensi terapeutik intensif guna menurunkan risiko mortalitas pejamu. Kondisi ini ditegakkan apabila ditemukan bentuk aseksual parasit *Plasmodium falciparum* atau *Plasmodium vivax* dalam pemeriksaan darah, yang disertai minimal satu kriteria disfungsi organ vital atau parameter laboratorium berat menurut standar WHO. Manifestasi sistemik ini merepresentasikan kegagalan organ

akut akibat proses sekuestrasi mikrovaskular, obstruksi aliran darah kapiler, serta respons hiperinflamasi yang tidak terkendali. Mengingat sifat progresivitas penyakit yang sangat cepat, identifikasi tanda bahaya (*danger signs*) melalui integrasi pemantauan klinis di tempat tidur pasien (*bedside assessment*) dan evaluasi laboratorium secara berkala wajib dilakukan secara simultan sejak awal pasien masuk ke ruang rawat inap. [5,19,25]

Secara klinis, manifestasi malaria berat bermanifestasi melalui gangguan multi-organ yang nyata. Komplikasi neurologis ditandai dengan penurunan kesadaran berat hingga koma (malaria serebral) dengan skor GCS <11 pada dewasa atau skor Blantyre <3 pada anak, serta kemunculan kejang berulang yang terjadi lebih dari dua episode dalam kurun waktu 24 jam. Pada sistem respirasi dan sirkulasi, pasien dapat mengalami distres pernapasan, edema paru akut yang dikonfirmasi secara radiologis atau ditandai dengan saturasi oksigen <92% disertai frekuensi napas >30 kali/menit, serta gagal sirkulasi atau syok yang ditandai dengan waktu pengisian kapiler (*capillary refill time*) >3 detik dan tekanan darah sistolik <80 mmHg pada dewasa atau <70 mmHg pada anak. Selain itu, dapat ditemukan kelemahan otot ekstrem yang membuat pasien tidak mampu duduk atau berjalan, perdarahan spontan abnormal, hemoglobinuria, serta *jaundice* (ikterus) yang ditandai dengan kadar bilirubin >3 mg/dL yang disertai kepadatan parasit >100.000/µL pada infeksi *P. falciparum* atau *P. knowlesi*. [5,19,24,25]

Manifestasi klinis tersebut berjalan selaras dengan gangguan metabolik dan laboratoris berat yang terjadi di dalam tubuh. Krisis hematologi ditandai oleh anemia berat, di mana kadar hemoglobin drop hingga <7 g/dL (atau hematokrit <21%) pada pasien dewasa, serta <5 g/dL pada anak-anak di daerah endemis tinggi. Gangguan metabolik sistemik meliputi hipoglikemia berat (gula darah <40 mg%), hiperlaktemia (asam laktat >5 mmol/L), dan asidosis metabolik berat dengan kadar bikarbonat plasma <15 mmol/L. Lebih lanjut, destruksi fungsi ekskresi ditandai oleh gangguan fungsi ginjal akut dengan kadar kreatinin serum >3 mg% atau ureum darah >20 mmol/L, yang sering

kali disertai manifestasi oliguria. Seluruh kegagalan fungsi organ ini diperberat oleh kondisi hiperparasitemia, di mana densitas parasit dalam sirkulasi telah melebihi >2% eritrosit di daerah endemis rendah atau >5% eritrosit di daerah endemis tinggi. [5,19,24,25]

2.1.1.8 Tatalaksana Malaria

a) Pengobatan malaria tanpa komplikasi

Pengobatan lini utama untuk malaria *falciparum*, malaria *knowlesi*, dan malaria *vivaks* tanpa komplikasi secara seragam mengandalkan regimen kombinasi berbasis artemisin, yaitu Dihidroartemisin-Piperakuin (DHP) yang diberikan selama 3 hari berturut-turut, dengan pemisahan dosis dan durasi pada pemberian obat penunjang Primakuin. Pada infeksi *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium knowlesi*, DHP diberikan selama 3 hari penuh dengan tambahan Primakuin yang hanya dikonsumsi pada hari pertama saja dengan dosis sebesar 0,25 mg/kgBB sebagai upaya eliminasi stadium gametosit dalam sirkulasi. Sebaliknya, pada infeksi *Plasmodium vivax*, meskipun regimen DHP yang dikonsumsi selama 3 hari memiliki takaran dosis yang sama, pemberian Primakuin harus diteruskan selama 14 hari berturut-turut dengan dosis 0,25 mg/kgBB/hari guna mengeradikasi fase dorman parasit (hipnozoit) di dalam jaringan hati dan mencegah risiko relaps di masa mendatang. Dalam aspek keamanan klinis, pemberian obat Primakuin ini dikontraindikasikan secara mutlak bagi kelompok rentan tertentu, yang meliputi bayi berusia di bawah 6 bulan, ibu hamil, serta ibu menyusui yang bayinya masih berusia kurang dari 6 bulan.[5,19]

Tabel 1. Pengobatan Malaria falciparum, vivaks, dan ovale menurut berat badan

Hari	Jenis obat		Jumlah tablet perhari menurut berat badan							
		≤5 kg	>5-6 kg	>6-10 kg	>10-17 kg	>17-30 kg	>30-40 kg	>40-60 kg	>60-80 kg	>80 kg
		0-1 bln	2-<6 bln	6-12 bln	<5 thn	5-9 thn	10-14 thn	≥15 thn	≥15 thn	≥15 thn
1-3	DHP	$\frac{1}{3}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	1	$1\frac{1}{2}$	2	3	4	5
1-14	Primakuin	-	-	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{3}{4}$	1	1	1

Regimen terapi untuk kasus malaria vivaks yang mengalami relaps, infeksi *Plasmodium ovale*, serta infeksi campur (*mixed infection*) antara *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax* atau *Plasmodium ovale* pada dasarnya mengandalkan kombinasi obat Dihidroartemisin-Piperakuin (DHP) dan Primakuin. Pada kasus malaria vivaks yang mengalami relaps, pasien diberikan regimen DHP selama 3 hari yang dikombinasikan dengan peningkatan dosis Primakuin menjadi 0,5 mg/kgBB/hari yang diselesaikan dalam jangka waktu 14 hari, di mana pemberian dosis tinggi ini wajib didahului oleh pemeriksaan laboratorium kadar enzim *Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase* (G6PD) untuk mengantisipasi risiko hemolisis akut. Sementara itu, tata laksana untuk malaria ovale menggunakan dosis yang serupa dengan kasus malaria vivaks standar tanpa relaps, yaitu pemberian regimen DHP selama 3 hari ditambah dengan Primakuin dengan dosis konvensional 0,25 mg/kgBB/hari selama 14 hari guna mengeliminasi fase dorman hipnozoit di dalam jaringan hepatosit. Jalur terapeutik yang sama juga diterapkan pada pasien yang terkonfirmasi mengalami infeksi campur (*P. falciparum* + *P. vivax* atau *P. ovale*), di mana pasien diwajibkan mengonsumsi regimen kombinasi DHP selama 3 hari serta pembersihan radikal menggunakan Primakuin dengan dosis 0,25 mg/kgBB/hari selama

14 hari berturut-turut demi memastikan seluruh spesies parasit yang menginfeksi dapat dibersihkan secara tuntas dari dalam sirkulasi darah dan jaringan hati. [5,19]

b) Pengobatan malaria berat

Malaria berat merupakan kondisi kegawadaruratan yang memerlukan penanganan cepat dan layanan kesahatan yang memadai. Prognosis malaria ditentukan dengan kecepatan diagnosis dan ketepatan pemberian terapi antimalaria parenteral. Terapi utama untuk malaria berat adalah artesunat intranvena. Obat ini diberikan dengan dosis 2,4 mg/kgBB pada jam ke-0, 12, dan 24 pada hari pertama, kemudian dilanjutkan setiap 24 jam sampai pasien mampu menerima terapi oral. Setelah kondisi klinis pasien membaik dan dapat menerima terapi oral, terapi dilanjutkan dengan kombinasi berbasis artemisin (ACT), seperti DHP, selam 3 hari, serta primakuin sesuai dengan spesies plasmodium yang menginfeksi. Obat alternatif untuk artesunate adalah kina dihidroklorida intravena. Dosis awal untuk dewasa diberikan 20 mg/kgBB selama 4 jam, dilanjutkan dengan 10 mg/kgBB setiap 8 jam. Kecepatan infus tidak boleh lebih dari 5 mg/kgBB/jam karena risiko toksisitas jantung. Dosis anak yang dianjurkan sebesar 10 mg/kgBB tiap 8 jam (atau 6-8 mg/kgBB pada usia <2 bulan). Perlu diobservasi secara ketat apabila menggunakan kina karena efek samping seperti hipoglikemia dan gangguan irama jantung, serta pengaturan cairyang yang hati-hati untuk mencegah kelebihan cairan dan edema paru. Kina tidak diberikan dalam bentuk bolus karena berisiko fatal.[19,25]

2.1.1.9 Faktor Risiko Tingkat Keparahan Malaria

Disfungsi organ pada kasus malaria berat didominasi oleh kemampuan patogenik *Plasmodium falciparum* dalam melakukan sitoadherensi dan sekuestrasi pembuluh darah. Melalui ekspresi protein permukaan PfEMP1, eritrosit yang terinfeksi melekat pada reseptor sel endotel vaskular, seperti ICAM-1 dan EPCR, di berbagai organ vital. Fenomena ini menciptakan sumbatan mekanis pada kapiler dan venula pasca-kapiler yang menghambat aliran darah, memicu hipoksia jaringan lokal, serta menstimulasi pelepasan sitokin proinflamasi (seperti TNF-α) secara masif. Di otak,

proses ini merusak sawar darah-otak dan memicu edema serebral yang bermanifestasi klinis sebagai penurunan kesadaran atau malaria serebral, sedangkan di jaringan paru, aktivasi imun tersebut merusak membran alveolofasial sehingga terjadi kebocoran cairan yang menyebabkan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS).[1,10,24]

Pada sistem renal dan hepatobilier, disfungsi terjadi akibat kombinasi penurunan perfusi dan beban toksik dari lisisnya sel darah merah. Penurunan aliran darah ke ginjal yang disertai dehidrasi sistemik memicu nekrosis tubulus akut yang berujung pada gagal ginjal akut (*Acute Kidney Injury*). Kondisi ini sering kali diperberat oleh hemolisis intravaskular masif yang melepaskan hemoglobin bebas ke dalam sirkulasi, yang kemudian mengendap dan merusak sel-sel tubulus ginjal hingga urin berwarna kehitaman (*blackwater fever*). Sementara itu, di organ hati, akumulasi pigmen malaria (hemozoin) dan kongesti vaskular mengganggu fungsi konjugasi serta ekskresi bilirubin, yang secara klinis memicu timbulnya ikterus (*jaundice*) dan mengganggu sintesis faktor koagulasi darah. [1,10,24]

Secara metabolik dan hematologi, infeksi sistemik ini menimbulkan gangguan homeostasis yang mengancam nyawa. Hipoksia jaringan yang meluas akibat penyumbatan mikrovaskular memaksa sel-sel tubuh beralih ke metabolisme anaerob, menghasilkan akumulasi asam laktat secara progresif yang berujung pada asidosis metabolik berat. Pada saat yang sama, pasien rentan mengalami hipoglikemia akibat konsumsi glukosa yang tinggi oleh parasit dan gangguan glukoneogenesis di hati. Seluruh proses patologis ini disempurnakan oleh destruksi eritrosit secara masif, baik karena siklus skizogoni parasit maupun destruksi eritrosit sehat oleh limpa, yang menyebabkan anemia berat dan trombositopenia berat yang dapat berkembang menjadi koagulopati intravaskular diseminata (DIC). [1,10,24]

2.1.2 Anemia

2.1.2.1 Definisi Anemia

Menurut WHO, anemia adalah kondisi Ketika konsentrasi hemoglobin (Hb) dalam darah lebih rendah dari nilai ambang batas normal berdasarkan usia, jenis kelamin, dan kondisi fisiologis, sehingga kapasitas darah untuk mengangkut oksigen ke jaringan menurun.[12]

2.1.2.2 Klasifikasi Anemia

2.1.2.2.1 Anemia berdasarkan derajat keparahan

WHO menetapkan stratifikasi derajat keparahan anemia secara objektif menjadi kategori ringan, sedang, dan berat berdasarkan nilai ambang batas (threshold) konsentrasi hemoglobin (Hb) di dalam darah. Ambang batas parameter hematologi ini bersifat spesifik karena disesuaikan dengan variasi fisiologis pejamu, yang meliputi perbedaan jenis kelamin, kelompok usia, serta kondisi khusus seperti kehamilan. Klasifikasi ini berfungsi sebagai instrumen klinis yang krusial untuk menentukan urgensi intervensi medis, mengukur kapasitas pengangkutan oksigen ke jaringan, serta memantau efektivitas tata laksana pada pasien.[12,13]

Tabel 2. Anemia berdasarkan derajat keparahan WHO[12,13]

	Normal	Ringan	Sedang	Berat
Wanita Hamil	≥11 g/dL	Hb 10 – 10,9 g/dL	Hb 10 - 10,9 g/dL	Hb < 7 g/dL
Perempuan	≥12 g/dL	Hb 11 - 11,9 g/dL	Hb 8 – 10,9 g/dL	Hb < 8 g/dL
Laki-laki	≥13 g/dL	Hb 11 – 12,9 g/dL	Hb 8 – 10,9 g/dL	Hb < 8 g/dL

2.1.2.3 Diagnosis Anemia

Pendekatan klinis dalam penegakan diagnosis anemia pada pasien rawat inap didasarkan pada integrasi temuan klinis yang komprehensif serta konfirmasi objektif melalui pemeriksaan laboratorium. Pada pemeriksaan fisik, klinisi dapat mengidentifikasi tanda-tanda anemia fungsional melalui evaluasi objektif pada

konjungtiva palpebra inferior, bantalan kuku, atau telapak tangan pasien yang tampak pucat (*anemic/pallor*), yang merepresentasikan penurunan perfusi kapiler perifer akibat berkurangnya massa sel darah merah. Meskipun demikian, diagnosis definitif serta penentuan derajat keparahan anemia wajib ditegakkan secara kuantitatif melalui pemeriksaan darah lengkap menggunakan instrumen *Hematology Analyzer*. Alat otomatis ini bekerja memanfaatkan sampel darah lengkap yang dicampur dengan agen pelisis (*lysing agent*) untuk memecahkan dinding eritrosit, yang kemudian diukur konsentrasi hemoglobins intraselulernya menggunakan metode spektrofotometri pada panjang gelombang standar atau metode impedansi elektrik dengan akurasi yang tinggi.[13,14]

Mekanisme kerja *hematology analyzer* dalam memproses sampel darah didasarkan pada otomatisasi berbasis biokimia dan fisika kuantitatif untuk menghasilkan profil hematologi yang akurat. Prosedur diawali dengan preparasi sampel darah lengkap yang telah diberi antikoagulan, di mana mesin secara otomatis membagi sampel ke beberapa jalur dan mencampurnya dengan cairan pengencer serta agen pelisis khusus. Penambahan zat kimia pelisis ini berfungsi untuk merusak membran sel darah merah sehingga kandungan hemoglobin di dalamnya keluar dan larut bebas untuk kebutuhan analisis kimia. Setelah proses lisis sempurna, hemoglobin yang terbebas akan berikatan dengan komponen reagen hingga membentuk kompleks warna stabil, yang kemudian dialirkan ke dalam tabung kaca khusus untuk disinari oleh berkas cahaya dengan panjang gelombang standar 540 nanometer. Melalui metode spektrofotometri ini, detektor optik akan mengukur tingkat absorbansi atau penyerapan cahaya oleh larutan, di mana intensitas penyerapan tersebut berbanding lurus dengan konsentrasi hemoglobin intraseluler yang dikonversi menjadi satuan gram per desiliter.[13,14]

Sementara untuk penghitungan dan pembedaan jumlah sel darah, instrumen ini menerapkan metode impedansi elektrik memanfaatkan sifat alami sel darah yang tidak menghantarkan arus listrik. Larutan sampel dialirkan melewati sebuah celah mikro

sempit yang diapit oleh dua elektroda aktif, sehingga setiap kali ada sel yang melintas, aliran listrik akan terhalang dan menciptakan impuls hambatan singkat. Setiap impuls listrik yang terdeteksi dihitung sebagai satu sel, sedangkan tinggi rendahnya amplitudo impuls tersebut merepresentasikan volume fisik sel yang lewat, memungkinkan mesin membedakan populasi eritrosit, trombosit, dan leukosit secara otomatis. Pada model alat modern, sistem ini disempurnakan dengan teknologi *flow cytometry* berbasis sinar laser, di mana sel-sel darah dialirkan satu per satu melewati pendaran laser untuk dianalisis struktur internalnya. Detektor kemudian menangkap bias cahaya ke depan untuk mengukur dimensi luar sel serta bias cahaya ke samping untuk mengevaluasi kompleksitas inti dan granul sitoplasma, sehingga *hematology analyzer* mampu menyajikan data hematologi lengkap dengan tingkat presisi dan validitas yang tinggi.[13,14]

2.1.3 Anemia akibat Malaria

Anemia merupakan manifestasi yang paling umum pada malaria akibat infeksi *Plasmodium*, terutama pada *Plasmodium falciparum.* Kondisi tersebut didefinisikan sebagai penurunan kadar Hb di bawah ambang batas normal (<11 g/dL). Dalam kasus berat seperti *Severe Maralial Anemia* atau SMA, Hb dapat turun signifikan hingga dibawah 5 g/dL yang dapat menyebabkan kematian.

2.1.3.1 Patogenesis Anemia pada Malaria

Patogenesis terjadinya anemia pada infeksi malaria merupakan proses multifaktorial yang melibatkan interaksi kompleks antara destruksi eritrosit secara masif dan kegagalan respons kompensasi sumsum tulang. Proses ini diawali oleh hemolisis langsung, di mana parasit Plasmodium yang berada dalam fase eritrositik melakukan replikasi intraeritrositik hingga membentuk skizon matang, yang kemudian pecah secara sinkron dan menghancurkan sel darah merah inang untuk melepaskan merozoit baru ke dalam sirkulasi. Destruksi akut ini diperberat oleh fenomena hemolisis tidak langsung (bystander destruction), suatu proses pembersihan seluler di mana eritrosit sehat yang tidak terinfeksi turut dihancurkan secara massal oleh

makrofag di organ limpa (splenic clearance). Hal ini terjadi karena eritrosit sehat mengalami perubahan morfologi, penurunan fleksibilitas membran, dan penuaan dini akibat paparan radikal bebas dari stres oksidatif serta penempelan kompleks antigen parasit pada permukaannya, sehingga dikenali sebagai sel rusak oleh sistem retikuloendotelial limpa. [15,16,21]

Di sisi lain, penurunan drastis kadar hemoglobin diperparah oleh kondisi diseritropoiesis, yaitu kegagalan sumsum tulang dalam memproduksi sel darah merah baru untuk menggantikan eritrosit yang hancur. Infeksi malaria memicu respons hiperinflamasi sistemik yang melepas sitokin pro-inflamasi dalam jumlah masif, seperti *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF-α), *Interferon-gamma* (IFN-γ), dan *Interleukin-6* (IL-6). Kadar TNF-α yang tinggi memiliki efek supresif dan sitotoksik langsung yang menghambat proliferasi serta memicu apoptosis pada sel progenitor eritroid di sumsum tulang. Supresi ini diperkuat oleh efek akumulasi hemozoin (pigmen malaria hasil metabolisme hemoglobin oleh parasit) yang mengganggu proliferasi sel induk hematopoietik dan merangsang makrofag lokal untuk melepaskan mediator inhibitor eritropoiesis. Selain itu, peningkatan sitokin IL-6 secara simultan merangsang hati untuk memproduksi hormon hepcidin secara berlebihan. Hepcidin yang tinggi ini memblokir protein feroportin sehingga mengunci cadangan zat besi di dalam makrofag dan menghambat absorbsinya di usus, menyebabkan terjadinya defisiensi besi fungsional (*functional iron deficiency*) di mana sumsum tulang kekurangan bahan baku esensial untuk sintesis hemoglobin baru di tengah krisis hemolisis akut.[15,16,21]

2.1.3.2 Faktor Risiko Anemia akibat Malaria

Anemia merupakan manifestasi klinis yang paling sering terjadi pada infeksi malaria, terutama yang disebabkan oleh *Plasmodium falciparum.* Anemia terjadi melalui kombinasi antara penghancuran eritrosit yang terinfeksi maupun tidak terinfeksi, serta gangguan dalam produksi eritrosit baru di susum tulang.[8]

1. Faktor Penjamu

A. Usia

Faktor usia memengaruhi tingkat keparahan anemia akibat malaria terutama melalui perkembangan imunitas adaptif parsial (*acquired immunity*) dan transisi fisiologis eritrosit pada awal kehidupan. Di daerah endemis tinggi, bayi berusia di bawah enam bulan relatif terlindungi dari anemia berat berkat transfer pasif antibodi IgG maternal secara transplasental serta tingginya kadar Hemoglobin Fetal (HbF) yang menghambat replikasi *Plasmodium falciparum*. Namun, seiring bertambahnya usia melewati enam bulan, perlindungan antibodi maternal ini menghilang dan HbF digantikan oleh Hemoglobin Dewasa (HbA) yang sangat rentan diinvasi parasit. Karena anak balita (usia 6 bulan hingga 5 tahun) belum membentuk kekebalan mandiri terhadap protein permukaan parasit seperti PfEMP1, infeksi sering kali memicu hiperparasitemia. Sebaliknya, orang dewasa yang telah mengalami paparan berulang berhasil membentuk imunitas klinis yang efektif membatasi densitas parasit dalam darah, sehingga destruksi sel darah merah secara masif jarang terjadi pada kelompok usia dewasa.

Selain faktor klirens parasit, karakteristik respon imun dan status metabolik yang bergantung pada usia turut memperparah derajat anemia pada anak-anak. Saat terinfeksi, sistem imun anak yang belum matang cenderung melepaskan sitokin proinflamasi seperti TNF-α secara berlebihan, yang secara langsung menekan fungsi sumsum tulang (*bone marrow suppression*) dan mengganggu proses eritropoiesis. Kondisi ini diperberat oleh peningkatan hormon hepcidin akibat inflamasi yang mengunci zat besi di dalam makrofag, sehingga besi tidak dapat digunakan untuk membentuk sel darah merah baru. Karena anak-anak berada dalam fase pertumbuhan cepat dengan cadangan besi jaringan yang minimal, sekuestrasi besi fungsional ini dengan cepat memicu anemia berat (*severe malarial anemia*). Pada orang dewasa, regulasi rasio sitokin jauh lebih seimbang dan cadangan besi tubuh lebih stabil, sehingga supresi

eritropoiesis berlangsung singkat dan proses pemulihan hemoglobin berjalan jauh lebih efisien dibandingkan pasien anak-anak.[24,25,26]

B. Status fisiolgis (Kehamilan)

Status fisiologis pejamu, khususnya pada kondisi hamil dan defisiensi nutrisi, secara signifikan memperberat anemia malaria melalui mekanisme sekuestrasi parasit yang spesifik serta kompromi cadangan hematopoietik. Pada kehamilan, terutama primigravida, eritrosit yang terinfeksi *Plasmodium falciparum* mengekspresikan varian PfEMP1 spesifik yang berikatan dengan reseptor *Chondroitin Sulfate A* (CSA) di plasenta, memicu sekuestrasi parasit masif di ruang intervili. Proses ini tidak hanya menyebabkan kerusakan fisik pada barier plasenta dan konsumsi eritrosit yang tinggi, tetapi juga memicu inflamasi lokal kronis yang menekan eritropoiesis melalui jalur sitokin pro-inflamasi (TNF-α dan IFN-γ), yang secara drastis memperparah anemia maternal dan risiko BBLR. Pada individu dengan defisiensi nutrisi, terutama kekurangan zat besi, folat, atau vitamin B12, kapasitas sumsum tulang untuk melakukan kompensasi eritropoiesis menjadi sangat terbatas, sehingga tubuh tidak mampu menggantikan kehilangan sel darah merah akibat hemolisis dan supresi inflamasi secara adekuat.

Selain itu, disregulasi homeostasis besi yang dipicu oleh inflamasi sistemik memperburuk status fisiologis pasien anemia malaria. Infeksi memicu peningkatan produksi hormon hepcidin oleh hati sebagai respon terhadap sitokin IL-6; hormon ini berfungsi menghambat feroportin, yakni protein yang berperan dalam pelepasan zat besi dari makrofag dan absorpsi besi di usus. Akibatnya, terjadi fenomena *functional iron deficiency*, di mana cadangan besi sebenarnya tersedia di dalam tubuh namun terkunci di dalam makrofag dan tidak dapat dimanfaatkan untuk sintesis hemoglobin di sumsum tulang. Pada pasien dengan status fisiologis yang sudah terkompromi sejak awal—seperti anak dalam masa pertumbuhan pesat atau individu dengan malnutrisi kronis—mekanisme ini mempercepat transisi dari anemia ringan menjadi anemia berat

yang mengancam jiwa. Sinergi antara beban infeksi parasit dan ketidakmampuan fisiologis untuk melakukan eritropoiesis yang efektif inilah yang menjadi penentu utama prognosis anemia malaria.[24,25,27]

C. Kelainan Genetik

Faktor genetik pejamu (*host*) memainkan peran krusial dalam memodifikasi status fisiologis eritrosit, yang secara langsung memengaruhi kerentanan atau perlindungan seseorang terhadap anemia berat akibat infeksi malaria. Beberapa polimorfisme genetik sel darah merah yang paling signifikan meliputi *sickle cell trait* (HbAS), thalasemia (baik α maupun β), dan defisiensi enzim *Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase* (G6PD). Pada individu dengan *sickle cell trait* (heterozigot HbAS), hemoglobin abnormal cenderung mengalami polimerisasi di bawah kondisi tekanan oksigen rendah yang diinduksi oleh metabolisme parasit. Proses ini menyebabkan eritrosit yang terinfeksi (*infected Red Blood Cells* / iRBC) berubah bentuk menjadi sabit (*sickling*), yang kemudian dikenali oleh sistem imun sebagai sel rusak dan segera dieliminasi melalui fagositosis di limpa sebelum parasit *Plasmodium falciparum* sempat bereplikasi secara eksponensial. Hambatan replikasi ini secara drastis menurunkan densitas parasit (parasitemia) dalam sirkulasi, sehingga mencegah destruksi sel darah merah skala besar dan melindungi individu dari anemia berat (*severe malarial anemia*).

Selain HbAS, kelainan genetik struktural seperti thalasemia dan kelainan enzimatik seperti defisiensi G6PD memodifikasi homeostasis fisiologis eritrosit dengan meningkatkan stres oksidatif intraselular. Eritrosit pada penderita thalasemia dan defisiensi G6PD memiliki sensitivitas yang sangat tinggi terhadap radikal bebas. Ketika parasit menginvasi dan mencerna hemoglobin menjadi hemozoin, terjadi peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) di dalam sel. Karena sel-sel ini kekurangan mekanisme antioksidan yang adekuat—terutama pada defisiensi G6PD yang mengganggu produksi NADPH—stres oksidatif yang berlebihan ini merusak membran lipid dan protein sitoskeleton eritrosit. Akibatnya, iRBC mengalami penuaan

dini dan clearance prematur oleh makrofag limpa (*phagocytosis*), yang secara efektif memotong siklus hidup intraeritrositik parasit sebelum mereka matang menjadi skizon. Melalui percepatan klirens parasit pada fase awal infeksi ini, faktor genetik berhasil membatasi destruksi eritrosit sehat secara masif (*bystander destruction*), menjaga kapasitas eritropoiesis sumsum tulang, dan bertindak sebagai mekanisme pertahanan alami yang mereduksi risiko terjadinya anemia malaria yang mengancam jiwa.[25,28,29]

2. Faktor Parasit

A. Densitas parasit

Densitas parasit (derajat parasitemia) berbanding lurus dengan tingkat keparahan anemia akibat malaria karena menentukan skala destruksi eritrosit baik secara langsung maupun tidak langsung. Secara langsung, *Plasmodium falciparum* menginvasi eritrosit di semua usia sel, mulai dari retikulosit hingga eritrosit matang, yang memicu replikasi eksponensial dalam sirkulasi. Ketika parasit menyelesaikan siklus skizogoni intraeritrositik, sel darah merah yang terinfeksi (*infected Red Blood Cells* / iRBC) akan mengalami ruptur secara sinkron untuk melepaskan merozoit baru, yang secara mekanis langsung menghancurkan jutaan eritrosit inang. Semakin tinggi densitas parasit yang bersirkulasi (hiperparasitemia, didefinisikan oleh WHO sebagai >10% eritrosit terinfeksi atau >500.000 parasit/µL), semakin masif pula volume eritrosit yang lisis dalam satu siklus. Kehilangan sel darah merah secara akut dalam volume besar ini melampaui kapasitas fisiologis sumsum tulang untuk melakukan kompensasi, sehingga memicu penurunan kadar hemoglobin secara drastis menuju krisis anemia berat (*severe malarial anemia*).

Selain destruksi mekanis langsung, densitas parasit yang tinggi melipatgandakan efek anemia melalui jalur tidak langsung berupa destruksi eritrosit sehat (*bystander destruction*) dan supresi eritropoiesis. Ruptur iRBC dalam jumlah besar melepaskan muatan toksin malaria seperti hemozoin, fungsional GPI anchor, dan DNA parasit yang

bertindak sebagai *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMPs) dalam jumlah masif. Paparan PAMPs yang tinggi ini memicu makrofag limpa dan sirkulasi untuk melepaskan sitokin pro-inflamasi (TNF-α dan IFN-γ) secara tidak terkendali (*cytokine storm*). Hiperinflamasi ini mengubah lanskap imunologi lokal, menyebabkan makrofag limpa menjadi hiperaktif dan secara non-spesifik memfagositosis eritrosit sehat yang tidak terinfeksi tetapi telah terikat oleh kompleks imun atau mengalami kerusakan oksi-datif sekuler. Di saat yang sama, kadar TNF-α yang masif akibat beban parasit yang tinggi ini berdifusi ke sumsum tulang, di mana sitokin tersebut secara langsung menginduksi apoptosis pada progenitor eritroid dan mengganggu respons terhadap eritropoietin, mengakibatkan diseritropoiesis total yang mengunci kemampuan tubuh untuk memproduksi sel darah merah baru di tengah hemolisis hebat.[24,25,28]

B. Spesies *Plasmodium*

Faktor spesies *Plasmodium* menentukan patogenesis, derajat, dan karakteristik anemia pada malaria karena setiap spesies memiliki selektivitas invasi sel inang, laju multiplikasi, serta kapasitas induksi inflamasi yang berbeda secara biologis. *Plasmo-dium falciparum* merupakan spesies yang paling virulen dan penyebab utama anemia berat (*severe malarial anemia*) karena kemampuannya menginvasi eritrosit di semua tingkatan umur, mulai dari retikulosit muda hingga eritrosit matang. Selektivitas yang luas ini, dikombinasikan dengan efisiensi replikasi yang tinggi dan ekspresi protein permukaan PfEMP1 yang memicu sekuestrasi mikrovaskular, menyebabkan beban parasitemia yang eksponensial. Akibatnya, terjadi destruksi mekanis langsung yang masif saat skizon ruptur, yang diperparah oleh badai sitokin pro-inflamasi (TNF-α dan IFN-γ) yang memicu destruksi eritrosit sehat (*bystander destruction*) oleh makrofag limpa serta supresi berat pada eritropoiesis di sumsum tulang. Sebaliknya, *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale* secara selektif hanya menginvasi retikulosit muda yang jumlahnya terbatas dalam sirkulasi (kurang dari 2% dari total eritrosit). Pembatasan biologis ini secara inheren membatasi densitas parasit sirkulasi (*parasitemia ceiling*),

sehingga destruksi eritrosit langsung tidak se-ekstrem pada infeksi *P. falciparum*. Meski demikian, *P. vivax* tetap dapat memicu anemia kronis yang signifikan melalui stimulasi inflamasi persisten yang meningkatkan klirens imun eritrosit sehat dan menginduksi diseritropoiesis, terutama pada infeksi berulang akibat aktivasi hipnozoit (fase dorman di hati). Sementara itu, spesies *Plasmodium malariae* memiliki preferensi invasi yang berlawanan, yaitu hanya menginvasi eritrosit yang sudah tua. Karena siklus replikasi intraeritrositiknya berlangsung lebih lambat (72 jam dibanding spesies lain yang 48 jam), infeksi *P. malariae* berkembang secara indolen dan jarang menyebabkan anemia hemolitik akut yang berat, melainkan bermanifestasi sebagai anemia kronis berderajat ringan hingga sedang akibat infeksi yang bertahan lama dalam tubuh. Di sisi lain, *Plasmodium knowlesi*, spesies zoonotik yang kini banyak menginfeksi manusia, memiliki siklus replikasi eritrositik tercepat (hanya 24 jam). Laju multiplikasi yang sangat tinggi ini membuat densitas parasit *P. knowlesi* dapat melonjak drastis dalam waktu singkat, memicu hemolisis akut masif mirip *P. falciparum* yang berisiko tinggi menyebabkan anemia berat disertai disfungsi organ multipel jika tidak segera ditatalaksana. Keragaman afinitas reseptor dan kinetika replikasi antarspesies inilah yang mendasari perbedaan klinis yang signifikan pada derajat keparahan anemia yang dialami oleh pasien.[24,25]

3. Faktor Nutrisi dan Ko-infeksi

A. Defisiensi Mikronutrien

Faktor nutrisi mikro maupun makro berperan krusial dalam menentukan derajat keparahan anemia akibat malaria karena zat gizi mendasari kapasitas regenerasi eritrosit serta memodulasi respon imun pejamu saat menghadapi infeksi. Zat besi (*iron*), asam folat, dan vitamin B12 merupakan kofaktor esensial dalam proses eritropoiesis di sumsum tulang. Pada individu dengan status nutrisi yang buruk atau mengalami defisiensi mikronutrien laten, cadangan bahan baku untuk sintesis hemoglobin dan pembelahan sel progenitor eritroid sudah sangat terbatas sejak awal. Ketika terinfeksi

malaria, terjadi hemolisis intravaskular masif yang menuntut peningkatan produksi sel darah merah secara agresif sebagai mekanisme kompensasi tubuh. Ketidaktersediaan zat gizi mikro ini secara langsung menciptakan hambatan mutlak (*substrate limitation*), sehingga sumsum tulang gagal melakukan replikasi sel dan sintesis rantai globin baru untuk menggantikan sel darah merah yang hancur. Akibatnya, pemulihan dari anemia akut menjadi terhambat, dan pasien dengan cepat jatuh ke dalam kondisi anemia refrakter yang berat.

Di samping membatasi pembentukan sel darah merah, malnutrisi energi protein (MEP) dan defisiensi nutrisi mikro memperparah anemia melalui disregulasi imun dan homeostasis besi fungsional. Infeksi malaria memicu pelepasan sitokin pro-inflamasi (IL-6 dan TNF-α) yang menginduksi sintesis hormon hepcidin oleh hati secara berlebihan. Hepcidin yang tinggi mengunci zat besi di dalam makrofag sistem retikuloendotelial dan menghambat absorpsinya di usus, memicu fenomena defisiensi besi fungsional (*functional iron deficiency*). Pada individu dengan malnutrisi kronis, kondisi ini diperberat oleh gangguan integritas mukosa usus dan atrofi organ limfoid, yang menurunkan produksi sitokin anti-inflamasi seperti IL-10 yang seharusnya berfungsi meredam badai sitokin. Akibat minimnya kontrol inflamasi ini, supresi sumsum tulang akibat TNF-α berlangsung lebih lama dan destruksi eritrosit sehat (*bystander destruction*) oleh makrofag limpa yang hiperaktif menjadi semakin tidak terkendali. Kombinasi antara kegagalan suplai nutrisi untuk eritropoiesis dan eksaserbasi destruksi sel imunologis inilah yang mempercepat transisi klinis menuju anemia malaria berat yang mengancam jiwa.[22,24,25]

B. Ko-infeksi

Faktor koinfeksi dengan patogen lain, seperti cacing tambang (*hookworm*), *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), dan bakteri non-tifoid, secara signifikan memperparah derajat anemia pada pasien malaria melalui mekanisme sinergis yang meningkatkan destruksi eritrosit sekaligus menekan kapasitas kompensasi sumsum tulang. Pada kasus koinfeksi dengan cacing tambang (*Ancylostoma duodenale* atau *Necator americanus*), parasit usus ini menyebabkan kehilangan darah kronis secara mekanis melalui pengikisan mukosa duodenum dan sekresi antikoagulan, yang menguras cadangan besi inang bahkan sebelum infeksi malaria terjadi. Ketika *Plasmodium falciparum* menginvasi, hemolisis akut yang ditimbulkannya langsung menimpa individu yang sudah mengalami defisiensi besi laten, sehingga tubuh tidak memiliki bahan baku yang cukup untuk memacu eritropoiesis kompensatoris. Sementara itu, koinfeksi dengan HIV memperburuk anemia melalui jalur imunopatologis; HIV secara kronis mendisregulasi arsitektur sitokin dengan meningkatkan TNF-α dan menguras sel T-CD4+, yang mengarah pada supresi sumsum tulang (*bone marrow suppression*) yang lebih dalam. Hal ini diperparah oleh penurunan produksi antibodi spesifik antimalaria oleh sel B yang terganggu fungsinya akibat HIV, sehingga klirens parasit malaria menjadi lambat, densitas parasit meningkat, dan lisis eritrosit berlangsung dalam skala yang jauh lebih masif dan berkepanjangan. [22,14,31]

Selain itu, koinfeksi dengan bakteri sistemik (seperti *Salmonella* non-tifoid atau *Streptococcus pneumoniae*) memicu eksaserbasi anemia melalui jalur disregulasi homeostasis besi fungsional yang dimediasi oleh hepcidin. Adanya dua patogen sistemik yang menginvasi secara bersamaan memicu aktivasi makrofag secara masif, menghasilkan produksi sitokin pro-inflamasi (IL-6 dan TNF-α) dalam jumlah yang jauh lebih tinggi daripada infeksi tunggal (*hyperinflammatory state*). Overproduksi IL-6 ini merangsang hepatosit untuk mensintesis hormon hepcidin dalam kadar ekstrem, yang secara total mengunci zat besi di dalam makrofag limpa dan hati serta menghen-

tikan absorpsi besi di usus. Akibatnya, meskipun zat besi sisa hemolisis malaria melimpah di dalam sistem retikuloendotelial, zat besi tersebut tidak dapat dimobilisasi menuju sumsum tulang untuk sintesis hemoglobin baru (*iron-restricted erythropoiesis*). Sinergi destruktif antara kehilangan darah kronis, destruksi imunologis yang tidak terkendali, dan blokade total pada utilisasi zat besi inilah yang mempercepat penurunan kadar hemoglobin pasien koinfeksi menuju krisis anemia malaria berat yang mengancam jiwa.[22,14,31]

4. Faktor Penyakit Kronis

Anemia Chronic Disease atau ACD merupakan bentuk anemia yang paling sering dijumpai pada pasien rawat inap dengan komorbiditas jangka panjang, seperti gagal ginjal kronis (GGK), sirosis hati, keganasan organ padat maupun hematologi, dan penyakit autoimun aktif (misalnya *Systemic Lupus Erythematosus* dan *Rheumatoid Arthritis*). Patogenesis utama ACD dimediasi oleh inflamasi sistemik persisten yang memicu disregulasi homeostasis zat besi.

Pada kondisi komorbiditas tersebut, pelepasan sitokin pro-inflamasi secara kronis terutama *Interleukin-6* (IL-6) dan *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF-α) merangsang hepatosit untuk mensintesis dan mensekresikan hormon hepcidin dalam jumlah tinggi. Hepcidin bekerja dengan cara berikatan pada feroportin (saluran ekspor besi utama pada makrofag dan enterosit) dan menginduksi degradasi protein tersebut. Akibatnya, terjadi blokade total pada absorpsi besi di duodenum dan penahanan (*trapping*) zat besi di dalam makrofag sistem retikuloendotelial. Kondisi ini memicu fenomena defisiensi besi fungsional (*iron-restricted erythropoiesis*), di mana cadangan besi tubuh sebenarnya melimpah namun tidak dapat dimobilisasi ke sumsum tulang untuk sintesis hemoglobin.[21,22,27]

Selain blokade besi, sitokin pro-inflamasi pada penyakit kronis secara langsung menginduksi apoptosis pada sel progenitor eritroid (*Colony Forming Unit-Erythroid* /

CFU-E) di sumsum tulang serta menurunkan sekresi dan responsivitas terhadap eritropoietin (EPO). Pada pasien GGK, kerusakan sel intersisial peritubulus korteks ginjal secara langsung menurunkan produksi EPO basal. Sementara pada sirosis hati, anemia diperberat oleh splenomegali kongestif sekunder akibat hipertensi porta yang memicu sekuestrasi (*pooling*) eritrosit di limpa. Oleh karena itu, kehadiran penyakit kronis ini akan mendistorsi penilaian klinis karena penurunan Hb didasari oleh inflamasi persisten pradefinitif, bukan oleh destruksi akut ataupun supresi imun temporal yang diinduksi parasit malaria.

5. Faktor Trauma dan Perdarahan Akut

Perdarahan akut berskala besar, baik eksternal akibat trauma maupun internal (seperti pecahnya varises esofagus, ulkus peptikum stadium aktif, atau perdarahan masif saluran cerna bawah), memicu penurunan kadar hemoglobin secara mekanis-kuantitatif. Pada fase awal pasca-perdarahan akut, tubuh melakukan kompensasi hemodinamik dengan menarik cairan intersisial ke dalam kompartemen intravaskular untuk mempertahankan volume sirkulasi total. Proses pengenceran darah (*hemodilusi*) ini menurunkan konsentrasi eritrosit dan kadar hemoglobin per satuan volume secara mendadak. Mekanisme penurunan Hb pada kondisi ini murni bersifat mekanis volumetrik dan kehilangan seluler langsung, sehingga tidak mencerminkan proses biokimia hemolisis imunologis atau kerusakan mikrovaskular spesifik yang disebabkan oleh infeksi malaria.

2.1.4 Keparahan Malaria pada Pasien Rawat Inap

2.1.4.1 Indikator Keparahan

A. Indikator klinis keparahan

Untuk menentukan urgensi penanganan pasien di ruang rawat inap, klinisi harus mengidentifikasi tanda-tanda malaria berat melalui beberapa indikator klinis utama. Pertama, gangguan kesadaran atau *cerebral malaria* ditandai dengan penurunan skor GCS di bawah 11 pada pasien dewasa atau skor *Blantyre Coma Scale* (BCS) di bawah 3 pada pasien anak. Kedua, manifestasi *distress* pernapasan dapat diidentifikasi melalui penggunaan otot bantu napas, pola napas Kussmaul yang mengindikasikan asidosis metabolik, atau adanya edema paru yang dikonfirmasi melalui pemeriksaan radiologi maupun saturasi oksigen yang rendah yaitu di bawah 92%. Ketiga, komplikasi neurologis juga dapat berupa kejang berulang yang terjadi lebih dari dua episode dalam kurun waktu 24 jam. Keempat, kolaps sirkulasi atau syok ditegakkan apabila tekanan darah sistolik berada di bawah 80 mmHg pada dewasa yang disertai dengan tanda-tanda perfusi jaringan yang buruk. Terakhir, kemunculan *jaundice* atau ikterus, yang ditandai oleh perubahan warna kuning pada sklera atau kulit, menjadi indikator penting yang menandakan terjadinya disfungsi hati atau hemolisis berat.

B. Indikator laboratoris keparahan

Data laboratorium memberikan gambaran objektif mengenai tingkat kerusakan organ, disfungsi metabolik, serta beban patogen yang terjadi di dalam tubuh pejamu akibat infeksi parasit. Parameter laboratoris ini menjadi acuan kritis bagi klinisi di ruang rawat inap untuk mendeteksi kegagalan fungsi organ vital sedini mungkin sebelum bermanifestasi menjadi kolaps klinis yang ireversibel. Berdasarkan standar WHO, salah satu indikator utama adalah hipoglikemia berat yang didefinisikan dengan kadar gula darah di bawah 40 mg/dL (<2,2 mmol/L). Kondisi ini merupakan faktor prognostik buruk yang sering melanda anak-anak dan ibu hamil akibat konsumsi

glukosa yang tinggi oleh parasit melalui jalur glikolisis anaerobik, kegagalan glukoneogenesis di jaringan hati akibat bendungan hemozoit, serta induksi sekresi insulin sekunder dari terapi antimalaria golongan kina intravena.[19]

Selain gangguan glukosa, akumulasi asam laktat secara progresif (hiperlaktemia >5 mmol/L) memicu asidosis metabolik yang ditandai dengan kadar bikarbonat plasma di bawah 15 mmol/L atau pH darah <7,35. Asidosis ini merepresentasikan hipoksia jaringan global akibat klirens eritrosit masif dan sekuestrasi mikrovaskular yang memaksa sel beralih ke metabolisme anaerob, dengan manifestasi klinis berupa pola napas Kussmaul. Krisis hematologi berupa anemia berat juga menjadi indikator fatal ketika kadar hemoglobin turun di bawah 7 g/dL pada dewasa atau di bawah 5 g/dL pada anak-anak di daerah endemis tinggi. Penurunan masif ini terjadi akibat hemolisis mekanis langsung saat skizon ruptur serta destruksi tidak langsung (*bystander destruction*) terhadap eritrosit sehat oleh makrofag hiperaktif di limpa, yang secara drastis memotong kapasitas transpor oksigen tubuh.[19]

Pada sistem ekskresi, komplikasi bermanifestasi sebagai gagal ginjal akut atau *Acute Kidney Injury* (AKI) dengan parameter kadar kreatinin serum melebihi 3 mg/dL (>265 μmol/L) atau ureum darah >20 mmol/L. Gagal ginjal ini timbul karena kombinasi dari penurunan perfusi renal, dehidrasi sistemik, serta sumbatan mekanis oleh presipitasi hemoglobin bebas (hemoglobinuria) pasca-hemolisis intravaskular masif (*blackwater fever*) yang sering kali disertai manifestasi oliguria dengan volume urin kurang dari 400 mL per 24 jam. Seluruh kegagalan organ multisistemik (MODS) tersebut diperberat oleh kondisi hiperparasitemia, di mana kepadatan parasit telah melebihi 10% dari total eritrosit terinfeksi atau di atas 500.000 parasit/μL. Densitas parasit yang sangat tinggi dan tidak terkontrol di dalam sirkulasi darah ini secara linear melipatgandakan beban sitoadherensi endotel sekaligus mempercepat laju destruksi sel darah merah pejamu.[19]

2.1.4.2 Sistem Skoring Keparahan

Pengaplikasian sistem skoring dan kriteria malaria ini disesuaikan berdasarkan tujuan klinis, kelompok usia pasien, serta fasilitas laboratorium yang tersedia di tempat pelayanan kesehatan. Kriteria WHO (*World Health Organization Severe Malaria Criteria*) diaplikasikan sebagai standar baku emas (*gold standard*) lintas usia (anak, dewasa, dan ibu hamil) untuk menegakkan diagnosis malaria berat. Kriteria ini bersifat kategorikal non-numerik, di mana pemenuhan minimal satu parameter klinis seperti koma, atau kriteria laboratorium seperti kadar hemoglobin rendah dan hiperparasitemia, menjadi indikasi mutlak pemberian antimalaria intravena (Artesunat IV) di ruang intensif. Sementara itu, *Blantyre Coma Scale* (BCS) diaplikasikan khusus pada pasien anak-anak di tempat tidur (*bedside assessment*) untuk mengevaluasi derajat penurunan kesadaran instingtif secara objektif. Skor BCS ≤ 2 digunakan sebagai definisi operasional malaria serebral pada anak guna mendeteksi komplikasi neurologis dini secara berkala.[29,30]

Tabel 3. Sistem skoring keparahan malaria

Sistem skoring	Populasi target	Parameter utama	Kegunaan utama
WHO Kriteria	Semua Umur	Multi-organ (Klinis + Lab)	Standar Diagnosis Malaria berat
BCS	Anak-anak	Motorik, Verbal, Mata	Evaluasi neuro-malaria
RAM Score	Dewasa	Tanda Vital & GCS	Triase cepat di IGD
MSIS	Dewasa/Anak	Lab (Laktat, Kreatinin, Parasit)	Prediksi mortalitas (Prognostik)

Pada sisi triase dan rujukan, Risk Assessment for Malaria Score (RAM Score) digunakan sebagai alat penilai risiko cepat dalam 48 jam pertama dengan menggabungkan parameter fisiologis sederhana dan laboratorium dasar di instalasi

gawat darurat. Skor RAM mengelompokkan pasien ke dalam kategori risiko rendah (skor 0–2) untuk rawat bangsal umum, risiko sedang (skor 3–5) untuk perawatan High Care Unit (HCU) disertai Artesunat IV, dan risiko tinggi (skor ≥ 6) yang mewajibkan transfer segera ke Unit Perawatan Intensif (ICU) akibat ancaman gagal organ multipel. Melengkapi instrumen tersebut, Malaria Severity Identification Score (MSIS) diaplikasikan sebagai sistem deteksi dini (early warning system) pada pasien malaria non-berat. Berbeda dengan kriteria WHO yang menilai organ saat sudah gagal, MSIS memberikan bobot numerik pada gejala prodromal dan tanda klinis awal seperti muntah persisten atau oliguria awal, sehingga membantu klinisi di fasilitas dengan laboratorium terbatas untuk mengambil keputusan rujukan lebih awal sebelum terjadi komplikasi yang ireversibel.[29,30]

2.1.5 Hubungan Anemia dengan Keparahan Malaria

Hubungan antara status anemia dan tingkat keparahan infeksi malaria merupakan interaksi klinis yang kompleks dan bersifat dua arah, di mana anemia dapat bermanifestasi sebagai komplikasi utama sekaligus indikator progresivitas penyakit.

Bukti empiris dari studi potong lintang oleh Parera et al. (2025) menegaskan adanya korelasi negatif yang signifikan secara statistik antara kepadatan parasit (malaria parasite density) dengan konsentrasi hemoglobin dalam sirkulasi ($r=-0,318$; $p<0,001$). Dalam kondisi klinis tersebut, peningkatan densitas parasit berbanding lurus dengan penurunan kadar hemoglobin, di mana ditemukan bahwa seluruh pasien yang terkonfirmasi positif malaria (100%) mengalami anemia dengan proporsi ekstrem berada pada derajat anemia berat sebesar 87,5%. Hal ini didukung oleh analisis hematologi oleh Mansoor et al. (2022) melalui studi observasional analitik yang menyatakan bahwa penurunan kadar hemoglobin terjadi secara progresif dan signifikan seiring dengan akumulasi total biomassa parasit di dalam tubuh host, memosisikan anemia sebagai salah satu manifestasi hematologi yang paling menonjol pada infeksi malaria akut. Kehilangan sel darah merah secara masif ini dipicu secara simultan oleh

destruksi mekanis langsung saat skizon mengalami ruptur, klirens prematur eritrosit sehat yang tidak terinfeksi oleh makrofag limpa (bystander destruction), serta supresi sumsum tulang akibat badai sitokin pro-inflamasi yang menginduksi diseritropoiesis.

Manifestasi klinis dan derajat keparahan anemia ini juga sangat bergantung pada karakteristik spesifik dari varian parasit yang menginfeksi. Suryadi et al. (2021) melalui studi potong lintang membuktikan secara signifikan (p=0,001) bahwa Plasmodium falciparum menginduksi prevalensi anemia yang jauh lebih tinggi dan destruktif, mencapai 82% jika dibandingkan dengan infeksi Plasmodium vivax yang berkisar 47,3%. Karakteristik virulensi P. falciparum yang mampu menginvasi seluruh usia eritrosit tanpa selektivitas ini mempercepat penurunan eritrosit fungsional inang, sehingga meningkatkan risiko progresivitas menuju malaria berat pada pasien rawat inap.

Di tengah jalur destruksi hematologi tersebut, terdapat mekanisme patofisiologis komparatif yang bertindak sebagai faktor protektif alami pejamu dalam membatasi keparahan infeksi. Berdasarkan tinjauan pustaka oleh Rahmawati et al. (2025), faktor genetik struktural sel darah merah berupa genotipe heterozigot HbAS (Sickle Cell Trait) terbukti memberikan perlindungan kuat terhadap manifestasi klinis malaria berat akibat P. falciparum. Perlindungan ini berjalan melalui sinergi multidimensi, meliputi akselerasi proses penyabitan (sickling) pada eritrosit yang terinfeksi tekanan oksigen rendah, translokasi microRNA (miRNA) inang yang menghambat translasi protein esensial parasit, serta penurunan kemampuan penempelan eritrosit pada endotel pembuluh darah (cytoadherence), yang secara efektif memotong rantai patogenesis sekuestrasi mikrovaskular dan mencegah destruksi eritrosit skala luas.[3,7,9,11]

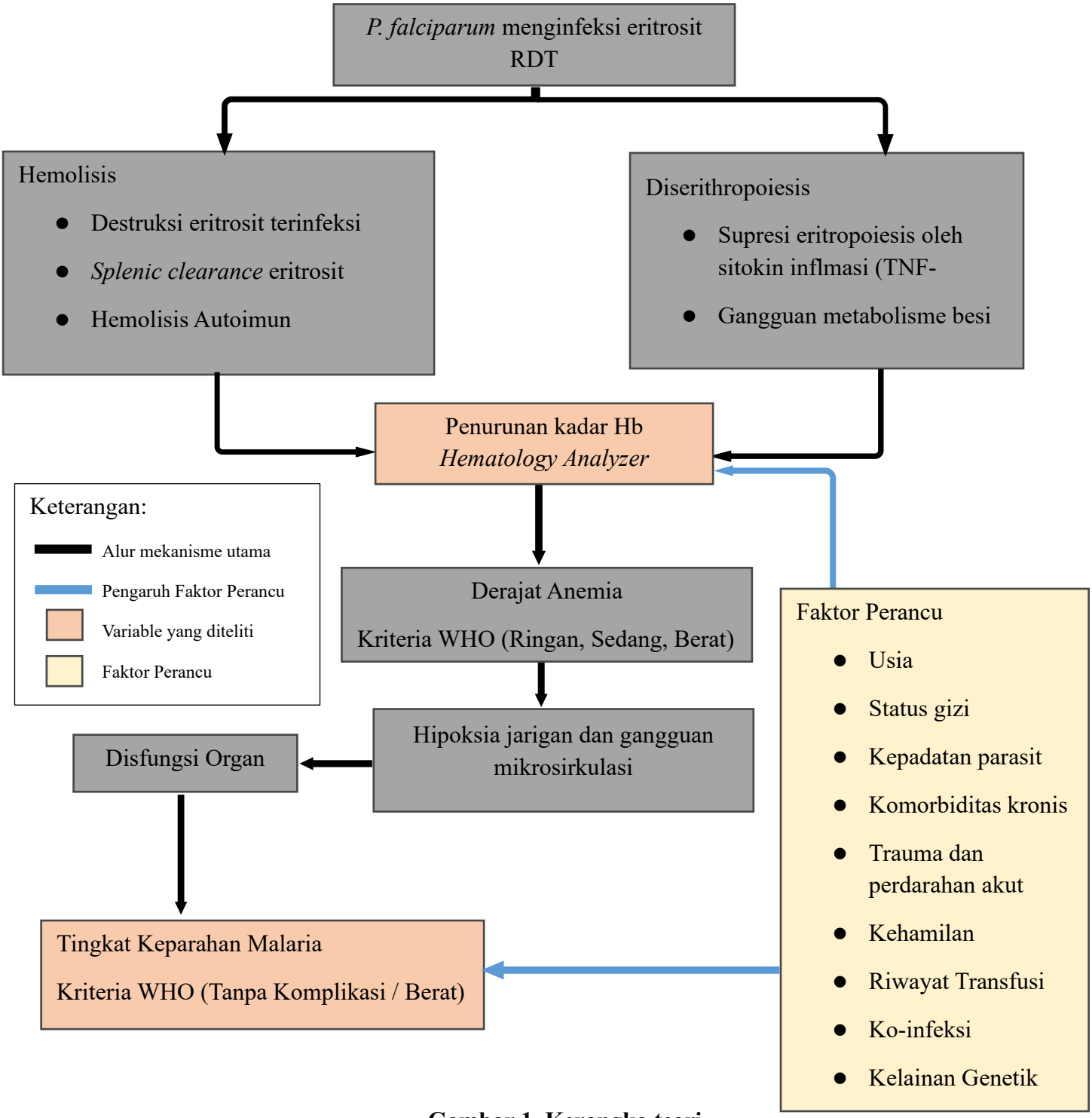
2.2 Ringkasan Pustaka

Tabel 4. Ringkasan Pustaka

Peneliti	Lokasi & waktu	Desain	Subjek	Variabel yang diteliti	Lama	Hasil
Parera MAE, et al.	Sumba Timur, 2025	*Cross-sectional*	194 responden	Kepadatan parasit malaria, anemia	Juni-Juli 2025	Ditemukan hubungan signifikan ($p < 0,001$) dengan korelasi negatif ($r = -0,318$). Seluruh pasien positif malaria (100%) mengalami anemia, dengan 87,5% kategori anemia berat.
Mansoor R, et al.	Global, 2022	Studi observasional analitik	Pasien malaria falciparum tanpa komplikasi	Perubahan hematologi, Pasien malaria falciparum tanpa komplikasi	1991-2013	Anemia dan trombositopenia adalah manifestasi hematologi yang paling menonjol. Penurunan Hb terjadi secara signifikan seiring dengan peningkatan biomassa parasit.

Rahmawati N, et al.	2025	*Literature Review*		molekuler dan imunologis, genotipe heterozigot HbAS melindungi tubuh dari manifestasi klinis malaria berat akibat *P. falciparum*		Mutasi genetik HbAS (Sel Sabit) memberikan proteksi malaria berat melalui mekanisme *sickling*, translokasi miRNA, dan penurunan *cytoadherence*.
Suryadi D, et al.	2021	*Cross-sectional*	310 sampel pasien.	Karakteristik jenis *Plasmodium,* kejadian anemia	Januari 2013 – Agustus 2018	Ada hubungan signifikan (p = 0,001) antara jenis *Plasmodium* dan anemia. *P. falciparum* menyebabkan prevalensi anemia lebih tinggi (82%) dibanding *P. vivax* (47,3%).

2.3 Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka teori

BAB III

KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka konsep

3.2 Definisi Operasional

Tabel 5. Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Cara mengukur	Hasil	Skala	Refrensi
Anemia	Kondisi di mana konsentrasi hemoglobin (Hb) dalam darah lebih rendah dari ambang batas normal berdasarkan usia dan jenis kelamin.[12]	Hasil lab hematologi pada rekam medis.	Observasi data kadar hemoglobin (Hb) dari catatan laboratorium pada hari pertama masuk.	Tidak Anemia (≥12 g/dL) Ringan = Anemia (11- 11.9) Sedang = Anemia (8-10.9) Berat = Anemia (<7 g/dL)	Ordinal	WHO
Keparahan Malaria	Klasifikasi tingkat infeksi malaria berdasarkan adanya disfungsi organ vital atau kriteria klinis/laboratorik berat.	Kriteria WHO pada catatan rekam medis.	Observasi diagnosa dokter dan temuan klinis/lab dari rekam medis pada hari pertama masuk.	- Tanpa komplikasi = Tidak Parah - Berat = Parah	Ordinal	WHO
Usia	Masa hidup subjek sejak lahir hingga saat diagnosis malaria ditegakkan.	Data administratif rekam medis.	Pencatatan usia pasien dari dokumen rekam medis.	Dalam satuan tahun. (18-30,31-45,>45)	Rasio	Kemenkes

Jenis Kelamin	Identitas biologis subjek yang tercatat pada saat pendaftaran rumah sakit.	Data administratif rekam medis.	Pencatatan jenis kelamin dari rekam medis.	1. Laki-laki 2. Perempuan	Nominal	Permenkes Nomor 24 Tahun 2022 Tentang Rekam Medis

BAB IV

METODE

4.1 Desain

Penelitian ini dilakukan menggunakan desain analitik observasional dengan pendekatan cross-sectional. Pendekatan ini dipilih untuk menganalisis hubungan antara anemia dengan tingkat keparahan malaria yang dinilai pada satu waktu tertentu saat pasien menjalani rawat inap.

4.2 Lokasi dan Waktu

- Lokasi: penelitian akan dilaksanakan di Rumah Sakit Swasta yang berada di Mimika, Papua.
- Waktu: Penelitian akan dilakukan selama 6 bulan, dari Juni 2026 hingga November 2026.

4.3 Populasi dan Subjek

4.3.1. Populasi Target

Seluruh pasien penderita malaria di Indonesia.

4.3.2 Populasi Terjangkau

Seluruh pasien malaria yang menjalani rawat inap di RS X di Mimika, Papua pada periode tahun 2024–2025.

4.3.3 Subjek

Subjek penelitian ini adalah pasien dewasa dari populasi terjangkau yang terdiagnosis malaria dan menjalani rawat inap di Rumah Sakit X, Mimika, Papua pada periode tahun 2024–2025. Pemilihan subjek dilakukan dengan menggunakan metode *non-probability sampling* jenis *consecutive sampling*, di mana setiap pasien yang

memenuhi kriteria inklusi dan tidak memiliki kriteria eksklusi akan dimasukkan sebagai sampel penelitian secara berurutan hingga jumlah sampel minimum yang telah dihitung terpenuhi.

4.3.4 Kriteria Pemilihan Subjek

a. Kriteria Inklusi

1. Pasien yang terdiagnosis malaria berdasarkan pemeriksaan mikroskopis atau *Rapid Diagnostic Tes* (RDT) pada hari pertama didiagnosis malaria.
2. Pasien dewasa yang menjalani rawat inap.
3. Memiliki data rekam medis yang lengkap terkait kadar hemoglobin saat masuk dan klasifikasi klinis malaria.

b. Kriteria Ekslusi

1. Pasien malaria dengan komorbiditas kronis yang menyebabkan anemia seperti riwayat gagal ginjal kronis, sirosis hati, keganasan hematologi, keganasan organ padat, atau penyakit autoimun aktif.
2. Pasien malaria dengan penyakit hematologi bawaan lahir seperti thalassemia atau sferositosis herediter.
3. Pasien dengan riwayat trauma atau perdarahan akut sebelum diagnosis malaria.
4. Pasien malaria yang memiliki riwayat diagnosis atau sedang dalam pengobatan Anemia Defisiensi Besi (ADB), Anemia Defisiensi Asam Folat, atau Anemia Defisiensi Vitamin B12 sebelum terinfeksi malaria.
5. Pasien dalam kondisi hamil
6. Lembar rekam medis pasien tidak lengkap, rusak, atau tidak mencantumkan data kadar hemoglobin (Hb) awal saat pertama kali masuk rumah sakit serta data klasifikasi klinis malaria dari dokter penanggung jawab pelayanan (DPJP).

4.3.5 Perhitungan Jumlah Subjek

1. **Populasi Infinit**

$$n_0 = \frac{Z\alpha^2 \; x \; p \; x \; q}{d^2}$$

$$n_0 = \frac{1{,}96^2 \; x \; 0{,}51 \; x \; (1\text{-}0{,}51)}{0{,}05^2}$$

$$n_0 = \frac{3{,}8416 \; x \; 0.51 \; x \; 0{,}49}{0{,}0025}$$

$$n_0 = \frac{0{,}96001584}{0{,}0025}$$

$$n_0 = 384{,}006336 \; atau \; 385 \; sampel$$

Keterangan:

- n0: jumlah sampel minimal yang dibutuhkan
- Zα: tingkat kemaknaan dikehendaki adalah 95%, dengan nilai 1.96
- p: Prevalensi malaria falsiparum.
- q: 1-p
- d: kesalahan absolut yang dapat diterima

2. Populasi Finit

$$n = \frac{n_0}{\left(1+\frac{n_0}{N}\right)}$$

$$n= \frac{384}{\left(1+\frac{384}{339}\right)}$$

$$n= \frac{384}{1+1,1327433628}$$

$$n= \frac{384}{2,1327433628}$$

$$n=180,0497925338 \; atau \; 181 \; sampel$$

Keterangan:

- n: jumlah sampel yang dibutuhkan.
- n0: jumlah sampel minimal yang dibutuhkan.
- N: jumlah populasi terjangkau.

4.4 Bahan dan Instrument

4.4.1 Bahan Penelitian

Bahan yang digunakan dalam penelitina ini adalah data sekunder yang diperoleh oleh catatan rekam medis pasien malaria yang menjalani rawat inap di rumah sakit selama periode peneltian. Data yang diperoleh mencakup:

1. Catatan identitas dan demografi pasien
2. Hasil pemeriksaan kadar Hemoglobin (Hb) saat pasien pertama kali masuk rumah sakit.
3. Hasil pemeriksaan mikroskopis darah.
4. Catatan klinis manifestasi komplikasi/gejala pasien untuk menentukan derajat keparahn malaria berdasarkan standar WHO.

4.4.2 Instrumen Penelitian

A. Instrumen Pengumpulan Data

1. Lembar Pengumpulan Data

Lembar kerja yang disusun untuk menyarikan, menyalin, dan mengelompokkan data spesifik dari rekam medis pasien. Lembar ini memuan kolom-kolom penanda variable seperti nomor rekam medis, usia, jenis kelamin, kadar Hb awal, jenis spesies *Plasmodium*, angka parasitemia, serta indikator klinis malaria berat.

2. Perangkat Lunak Pengolah Data

Spreadsheet untuk tabulasi data awal dan SPSS untuk melakukan uji bivariat guna hubungan antara variabel anemia dan tingkat keparahan malaria

B. Instrumen Labotorium Rumah Sakit

A. Pemeriksaan kadar Hemoglobin

Profil hematologi pasien, yang meliputi kadar hemoglobin, nilai hematokrit, serta hitung jumlah leukosit dan trombosit, diperoleh melalui data sekunder hasil pemeriksaan *hematology analyzer* standar laboratorium.

B. Pemeriksaan Spesies Malaria

Data konfirmasi infeksi spesies *Plasmodium falciparum* diperoleh melalui data sekunder hasil pemeriksaan *Rapid Diagnostic Test* (RDT) standar yang digunakan oleh instalasi laboratorium.

C. Panduan Kriteria Standar

1. Klasifikasi Anemia WHO

Alat yang digunakan sebagai titik acuan atau nilai ambang batas tertulis untuk mengolompokkan kadar Hb rekam medis pasien ke dalam kategori: Normal, Anemia Ringan, Anemia Sedang, dan Anemia Berat berdasarkan kelompok umur dan jenis kelamin.

2. Klasifikasi Malaria Berat WHO

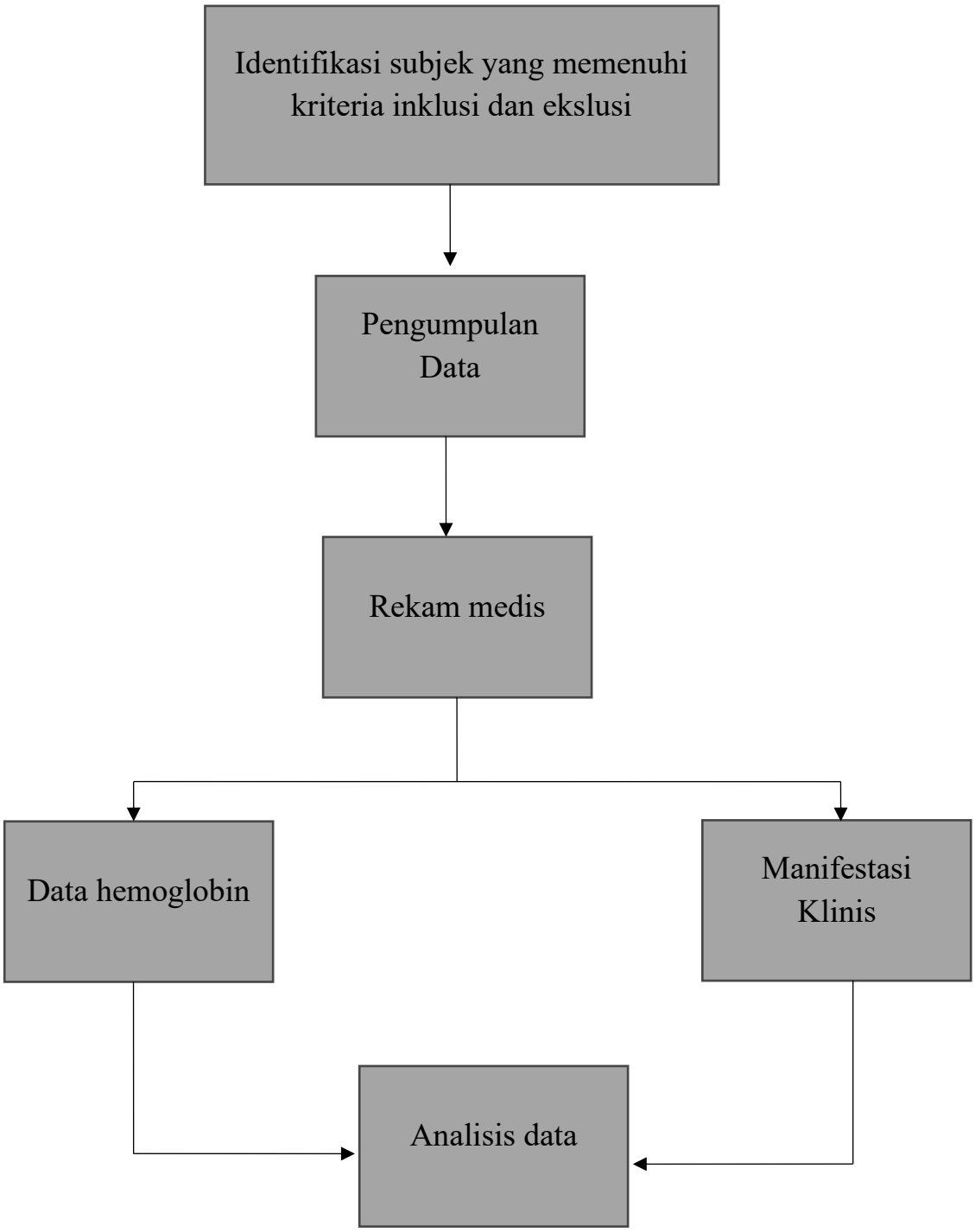
Instrumen yang digunakan sebagai acuan untuk mengonfirmasi pasien rawat inap tersebut masuk ke dalam kelompok “Malaria tanpa Komplikasi” atau “Malaria Berat”.

4.4.3 Analisis statistik

Data yang terkumpul akan diolah menggunakan perangkat lunak statistic dengan tahapan:

1. Analisis Univariat: untuk mendeskripsikan distribusi frekuensi karakteristik subjek, derajat anemia, dan tingkat keparahan malaria.
2. Analisis Bivariat: Untuk menguji hubungan antara derajat anemia dan tingkat keparahan malaria menggunakan uji Chi-Square. Kemaknaan statistic ditentukan berdasarkan nilai $p < 0,05$.

4.5 Alur kerja penelitian



Gambar 3. Alur kerja penelitian

4.6 Etika penelitian

Penelitian ini akan dilakukan setelah lolos kaji etik Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti.

4.7 Penjadwal penelitian

Tabel 6. Penjadwalan pelaksanaan penelitian

Kegiatan	WAKTU											
	Februari		Maret		April		Mei		Juni		Juli	
	Tgl	Tgl	Tgl	Tgl	Tgl	Tgl	Tgl	Tgl	29	30	1	2
Pemilihan judul												
Penyusunan dan penyelesaian BAB I **(Pendahuluan)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB II (**Tinjauan Pustaka)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB III **(Kerangka konsep & definisi operasional)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB IV **(Metode)**												
Persiapan ujian												

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. World Malaria Report 2025. World Health Organization; 2025.
2. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan Situasi Terkini Perkembangan Program Pengendalian Malaria Di Indonesia Tahun 2024 1. Indonesia; 2024. Report No.
3. Parera MAE, Deo DA, Jannah IF, Adang GPTO. The Relationship Between Malaria Parasite Density and Anemia Status in Mau Bokul Village, Pandawai District, East Sumba. Jurnal Biologi Tropis. 2025 Dec 26;25(4a):671–9. doi:10.29303/jbt.v25i4a.11107.
4. Goheen MM, Wegmüller R, Bah A, Darboe B, Danso E, Affara M, et al. Anemia Offers Stronger Protection Than Sickle Cell Trait Against the Erythrocytic Stage of Falciparum Malaria and This Protection Is Reversed by Iron Supplementation. EBioMedicine. 2016 Dec 1;14:123–30. doi:10.1016/j.ebiom.2016.11.011 PubMed PMID: 27852523.
5. Kemenkes. Buku Saku Tatalaksana Kasus Malaria Subdit Malaria. Edisi ke-1. Jakarta: Direktorat Kementerian Kesehatan Republik Indonesia 2018; 2018.
6. World Health Organization. Malaria rapid diagnostic test performance: results of WHO product testing of malaria RDTs: round 8 (2016-2018). Geneva: World Health Organization; 2018.
7. Rahmawati N, Triani E. Sickle Cell Trait and Protection Against Malaria: Review Literature. Green Medical Journal. 2025 May 7;7(1):10–6. doi:10.33096/gmj.v7i1.134
8. Nakka Gasong D, Christofel Dese D, Dyah Kurniasari M, Joandi O, Aunalal Program Studi Ilmu Keperawatan H, Kedokteran dan Ilmu Kesehatan F, et al. Faktor Risiko Penyakit Malaria Secara Global: Sebuah Studi Literatur. Journal of Human Health. 2024;3(2):32–47.
9. Mansoor R, Commons RJ, Douglas NM, Abuaku B, Achan J, Adam I, et al. Haematological consequences of acute uncomplicated falciparum malaria: a

WorldWide Antimalarial Resistance Network pooled analysis of individual patient data. BMC Med. 2022 Dec 1;20(1). doi:10.1186/s12916-022-02265-9 PubMed PMID: 35249546.

10. White NJ. Severe malaria. Malaria Journal. BioMed Central Ltd; 2022. doi:10.1186/s12936-022-04301-8 PubMed PMID: 35023549.
11. Suryadi D, Toruan VML, Sihotang FA, Siagian LRD. Hubungan Jenis Plasmodium falciparum dan Plasmodium vivax dengan Kejadian Anemia pada Pasien Malaria di RSUD Ratu Aji Putri Botung Penajam Paser Utara. Jurnal Sains dan Kesehatan. 2021 Apr 30;3(2):233–41. doi:10.25026/jsk.v3i2.283
12. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Geneva: World Health Organization; 2011.
13. Barbara J Bain, Imelda Bates, Mike A Laffan. Dacie and Lewis Practical Haematology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
14. Vinay Kumar, Abul K Abbas, Jon C Aster. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021.
15. Stuart H Ralston, Ian D Penman, Mark W J Strachan, Richard P Hobson. Davidson's Principles and Practice of Medicine. 24th ed. Edinburgh: Elsevier; 2022.
16. Paniker CKJ, Ghosh S. *Paniker's Textbook of Medical Parasitology*. 8th ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2018.
17. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Pedoman pencegahan dan penanggulangan anemia pada remaja putri dan wanita usia subur*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2018.
18. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Pedoman pelayanan antenatal terpadu*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2020.
19. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Buku Saku Tatalaksana Malaria. Edisi ke-2. Jakarta: Direktorat Kementrian Kesehatan Indonesia; 2023.

20. Nur A, Umar F, Sabir M, Towidjojo VD, Agni F. Malaria: Laporan Kasus Malaria: Case Report. Jurnal Medical Profession (MedPro). 2025 Nov;7(3):185–91.
21. Thiosanto M, Bernadus J, Tuda JSB, Parasitologi B, Kedokteran F, Sam U, et al. Kadar *Tumor Necrosis Factor*-α Pada Serum Penderita Malaria Dengan Gejala Demam. Jurnal Biomedik (JBM). 2014 Mar;6(1):41–5.
22. Spottiswoode N, Duffy PE, Drakesmith H. Iron, anemia and hepcidin in malaria. Frontiers in Pharmacology. Frontiers Research Foundation; 2014. p. 1–11. doi:10.3389/fphar.2014.00125
23. Menendez C, Fleming AF, Alonso PL. Malaria-related anaemia. Parasitol Today. 2000 Nov;16(11):469-76. doi: 10.1016/s0169-4758(00)01774-9. PMID: 11063857.
24. Ohiagu, F. O., Chikezie, P. C., Ahaneku, C. C., Chikezie, C. M., & Law-Obi, F. C. (2021). Pathophysiology of Severe Malaria Infection. *Asian Journal of Health Sciences*, *7*(2), ID22. https://doi.org/10.15419/ajhs.v7i2.492
25. Nkpozi M. Severe falciparum malaria - pathophysiology, clinical manifestations/complications, and management challenges in Nigeria. Innovare J Med Sci. 2020;8(1):8-11. DOI:10.22159/ijms.2020.v8i1.35664
26. Rogerson SJ, Mwapasa V, Meshnick SR. Malaria in Pregnancy: Linking Immunity and Pathogenesis to Prevention. In: Breman JG, Alilio MS, White NJ, editors. Defining and Defeating the Intolerable Burden of Malaria III: Progress and Perspectives: Supplement to Volume 77(6) of American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. Northbrook (IL): American Society of Tropical Medicine and Hygiene; 2007 Dec. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1710/
27. Sanyaolu A, Marinkovic A, Prakash S, Balendra V, Shazley O, Gardellini T, Jan A, Younis K, Okorie C, Izurieta R. Emerging Molecular Mechanisms in Malaria Pathogenesis and Novel Therapeutic Approaches: A Focus on *P.*

falciparum Malaria. Biomolecules. 2025 Jul 17;15(7):1038. doi: 10.3390/biom15071038. PMID: 40723909; PMCID: PMC12293666.

28. Luzzatto L, Nannelli C, Notaro R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Hematol Oncol Clin North Am. 2016;30(2):373-393. doi:10.1016/j.hoc.2015.11.006
29. Njim T, Tanyitiku BS. Prognostic models for the clinical management of malaria and its complications: a systematic review. BMJ Open. 2019 Nov 26;9(11):e030793. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030793. PMID: 31772089; PMCID: PMC6887018.
30. Paglietta, G., Giamello, J.D., D'Agnano, S. *et al.* External validation of the Malaria Scoring System in a non-endemic emergency department. *Intern Emerg Med* **21**, 1401–1409 (2026). https://doi.org/10.1007/s11739-025-04044-9
31. Van Geertruyden JP. Interactions between malaria and human immunodeficiency virus anno 2014. Clin Microbiol Infect. 2014 Apr;20(4):278-85. doi: 10.1111/1469-0691.12597. PMID: 24528518; PMCID: PMC4368411.

Lampiran

Lampiran 1. Lembar Pengumpulan Data

NO RM:_____ Usia:_____ tahun Jenis Kelamin: L/P

KADAR HEMOGLOBIN AWAL:

- Tanggal Pemeriksaan:_____

- Hasil (g/dL) :_____

- Kategori :

- ☐ Normal
- ☐ Ringan
- ☐ Sedang
- ☐ Berat

DIAGNOSIS MALARIA:

- Hasil Pemeriksaan : Mikroskop/RDT

- Densitas Parasit (jika ada):_____/µL atau _____%

MANIFESTASI KLINIS MALARIA BERAT:

- ☐ GCS <11
- ☐ Kejang 2x/24 jam
- ☐ Syok
- ☐ Jaundice
- ☐ Hb <7 g/dL

Lampiran 2. Kriteria Inklusi dan Ekslusi

KRITERIA INKLUSI	KRITERIA EKSLUSI
Positif malaria (mikroskop/RDT)	**Malaria dengan komorbid kronis**
Pasien rawat Inap	**Riwayat perdarahan akut**
Data Hb lengkap saat masuk	**Pasien hamil**
	Malaria dengan komorbid bawaan lahir
	Malaria dengan

Lampiran 3. Klasifikasi Anemia WHO

KELOMPOK	NORMAL	ANEMIA RINGAN	ANEMIA SEDANG	ANEMIA BERAT
LAKI-LAKI DEWASA	≥13 g/dL	11-12.9	8-10.9	<8
PEREMPUAN DEWASA	≥12 g/dL	11-11.9	8-10.9	<8

Lampiran 4. Kriteria Malaria Berat WHO

PARAMETER	THRESHOLD

KLINIS	☐ GCS <11 ☐ Kejang 2x/24 jam ☐ Syok ☐ Jaundice
LAB	☐ Hb <7 g/dL ☐ Kreatinin >3 mg/dL ☐ Parasit >10%

Lampiran 5. Template Tabulasi Data

NO	NO RM	NAMA	USIA	JK	HB_AWAL	KATEGORI ANEMIA	GEJALA BERAT	OUTCOME
1	123	[Data]	23	P	7.5	Berat	Ya	[Hasil]
2	124	[Data]	45	L	10	Sedang	Tidak	[Hasil]

Lampiran 6. Karakteristik Demografi Subjek Penelitian

KARAKTERISTIK	KATEGORI	N	%
USIA	18-30 tahun		
	31-45 tahun		
	>45 tahun		
JENIS KELAMIN	Laki-laki		
	Perempuan		
TOTAL			

Lampiran 7. Distribusi Derajat Anemia pada Pasien Malaria

DERAJAT ANEMIA	KADAR HB (G/DL)	N	%
TIDAK ANEMIA			
ANEMIA			
TOTAL			

Lampiran 8. Distribusi Keparahan Malaria pada Pasien Rawat Inap

KEPARAHAN MALARIA	N	%
MALARIA TANPA KOMPLIKASI		
MALARIA BERAT		
TOTAL		

Lampiran 9. Hubungan Derajat Anemia dengan Keparahan Malaria pada Pasien Rawat Inap

DERAJAT ANEMIA	MALARIA TANPA KOMPLIKASI	MALARIA BERAT	TOTAL
TIDAK ANEMIA			
ANEMIA			
TOTAL			