

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. Malaria

#### 1. Definisi malaria

Malaria adalah penyakit yang menyerang sel darah merah disebabkan oleh parasit *plasmodium* ditularkan kepada manusia melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina yang terinfeksi. Penyakit ini banyak terdapat di daerah tropis seperti Afrika, Asia Tenggara, Amerika Tengah dan Selatan. Terdapat 5 spesies parasit *plasmodium* yang menyebabkan malaria pada manusia yaitu *Plasmodium falsifarum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium oval*, *Plasmodium malariae* dan *Plasmodium knowlesi*.<sup>(17)</sup> Dari beberapa spesies tersebut jenis *Plasmodium falsifarum* dan *Plasmodium vivax* menjadi ancaman terbesar. *Plasmodium falciparum* merupakan malaria yang paling berbahaya dapat menyebabkan malaria berat sementara *Plasmodium vivax* tersebar paling luas terutama di Asia jika tidak ditangani dengan cepat dapat menyebabkan komplikasi hingga kematian terutama pada anak-anak.<sup>(1)</sup>

Penderita malaria dapat terinfeksi satu atau lebih dari satu jenis parasit plasmodium (*mixed infection*). Penyakit malaria biasanya ditandai dengan gejala demam, menggigil, sakit kepala, mual-muntah dan sakit seperti flu, setiap jenis malaria dapat muncul gejala yang berbeda. Pada infeksi malaria berat terjadi anemia berat akibat hemolisis, sulit bernafas, gula darah rendah, penurunan kesadaran, kejang, koma, atau kelainan neurologis.<sup>(18, 19)</sup>

#### 2. Klasifikasi Parasit Malaria

Menurut *World Health Organization* (WHO) malaria dapat diklasifikasikan menjadi 5 yaitu *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium*

*vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* dan *Plasmodium knowlesi*.<sup>(17)</sup>

a. *Plasmodium falciparum*

*Plasmodium falciparum* merupakan jenis yang paling berbahaya karena siklus perkembangan yang cepat merusak sel darah merah dan dapat menyumbat aliran darah sehingga dapat mengakibatkan anemia dan cerebral. Malaria ini dapat berkembang dengan baik di daerah tropis dan sub tropis, dan mendominasi di beberapa negara seperti Afrika dan Indonesia.<sup>(1)</sup>

b. *Plasmodium vivax*

*Plasmodium* ini tersebar di daerah tropis dan sub-tropis seluruh dunia. Hidup pada sel darah merah, siklus seksual terjadi pada 48 jam. Menyebabkan penyakit tertian yang ringan dimana demam terjadi setiap tiga hari. Parasit ini bisa dorman di hati manusia “hipnozoid” dan dapat kambuh setelah beberapa bulan bahkan tahun.<sup>(20)</sup>

c. *Plasmodium ovale*

*Plasmodium ovale* banyak ditemukan di Afrika terutama Afrika Barat dan pulau-pulau di Pasifik Barat, morfologi mirip *Plasmodium vivax*. Menyebabkan malaria ovale atau malaria tertiana benigna ovale, dapat dorman dihati manusia.<sup>(19)</sup>

d. *Plasmodium malariae*

Menyebabkan malaria *malariae* atau malaria kuartana. Siklus di sel darah merah terjadi selama 72 jam dan menimbulkan demam setiap empat hari.<sup>(1)</sup>

e. *Plasmodium knowlesi*

Parasit ini merupakan kasus baru yang hanya ditemukan di Asia Tenggara, penularannya melalui monyet (monyet berekor panjang, monyet berekor coil) dan babi yang terinfeksi. Siklus perkembangannya sangat cepat bereplikasi 24 jam dan dapat

menjadi sangat parah. *P. knowlesi* dapat menyerupai baik *Plasmodium falciparum* atau *Plasmodium malariae*.<sup>(17)</sup>

Seorang penderita dapat dihindangi lebih dari satu jenis plasmodium, infeksi demikian disebut infeksi campuran (*mixed infection*). Infeksi campuran *Plasmodium falciparum* dengan *vivax* atau *malariae* merupakan infeksi yang paling sering terjadi.<sup>(21)</sup>

### 3. Siklus Hidup Malaria

Siklus hidup parasit *plasmodium* terjadi di tubuh manusia dan nyamuk *Anopheles* betina. Ada dua siklus hidup *plasmodium* dalam berkembang biak yaitu siklus *sporogoni* (seksual) dan *schizogony* (tahap aseksual).<sup>(20)</sup>

#### a. Siklus hidup *plasmodium* di tubuh manusia (siklus aseksual)

Parasit yang masuk dalam tubuh melalui gigitan nyamuk *Anopheles* yang terinfeksi (*sporozoid*) akan menginfeksi sel di hati dan akan melakukan replikasi aseksual menjadi *schizon*, *schizon* akan pecah dan menghasilkan banyak *merozoid* biasanya sekitar 2000-40.000 tergantung dari jenis spesies, menjadi matur “*merozoid*” terjadi 10-14 hari sampai beberapa siklus (*siklus ekso-eritrositic*).<sup>(20, 21)</sup>

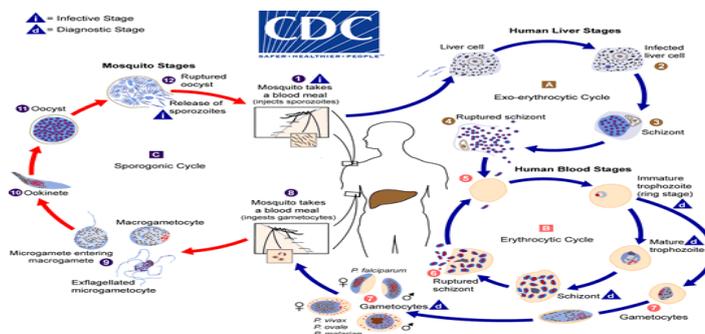
*Merozoid* selanjutnya akan menyebar ke dalam aliran darah dan menginfeksi sel darah merah, pada *P.vivax* dan *P. ovale* tidak semua parasit menyebar ke aliran darah ada yang dorman di hati dan dapat aktif kembali. *Merozoit* yang menginfeksi sel darah merah akan berkembang menjadi parasit dengan bentuk cincin karena adanya vakuola di dalam sel parasit sehingga sel inti berada di tepi (*tropozoit*). *Tropozoit* matur bentuknya lebih besar sehingga bentuk cincin terlihat jelas. *Tropozoit* kemudian bereplikasi aseksual dengan pembelahan inti menjadi *schizon* yang terdiri dari 10-30 inti bergantung species parasitnya.<sup>(22)</sup>

*Schizon* yang telah matur akan pecah dan melepaskan banyak *merozoid* baru yang akan menginfeksi sel darah merah lainnya (*siklus eritrositer*).<sup>(23)</sup> Siklus replikasi menyebabkan banyak eritrosit yang pecah dan rusak, berulangnya replikasi dan kerusakan menyebabkan timbulnya gejala klinis. Periode sejak gigitan nyamuk yang infeksi sampai timbulnya gejala klinis dikenal sebagai masa *inkubasi intrinsik*.<sup>(24)</sup>

Setelah beberapa kali bereplikasi, beberapa *tropozoid* berkembang menjadi gamet jantan (*mikrogametosit*) dan betina (*makrogamet*) pada tahap inilah parasit akan terbawa nyamuk saat menghisap darah manusia yang terinfeksi dan akan berkembang di dalam tubuh nyamuk.<sup>(21)</sup>

b. Siklus hidup *plasmodium* di tubuh nyamuk (pembikasan seksual/*sporogoni*)

*Mikrogamet* dan *makrogamet* yang terhisap dari darah manusia yang terinfeksi, akan terjadi perkawinan silang antara jantan (*mikrogamet*) dan betina (*makrogamet*) menjadi *zigot*, *zigot* berkembang dan memanjang menjadi *ookinete* yang akan menembus dinding lambung (*midgut*) selanjutnya menjadi *ookista*. *Ookista* yang telah matur akan pecah menghasikan ribuan *sporozoid* baru yang akan menyebar ke seluruh tubuh nyamuk termasuk kelenjar ludah. Proses perkembangan dari *zigot* sampai *sporozoid* membutuhkan waktu 12-14 hari disebut masa *inkubasi ekstrinsik*.<sup>(22)</sup>



Gambar 2.1 Siklus hidup *plasmodium*.<sup>(20)</sup>

Berikut adalah tabel lama siklus *ekso-eritrositik* dan *eritrositik* pada masing-masing spesies *plasmodium*.

**Tabel 2.1 Lama siklus *ekso-eritrositik* dan *eritrositik* pada *plasmodium*.**<sup>(25, 26)</sup>

Spesies	Siklus ekso-eritrositik (hari)	Siklus eritrositik (jam)	Jumlah merozoid dalam schizon
<i>P. falciparum</i>	5-7	48	40.000
<i>P. vivax</i>	6-8	48	10.000
<i>P. ovale</i>	9	48	15.000
<i>P. malariae</i>	14-16	72	2.000

#### 4. Gejala klinis malaria

Infeksi parasit malaria dapat mengakibatkan berbagai gejala, mulai dari tidak ada atau sangat ringan sampai penyakit yang parah dan bahkan kematian.<sup>(18)</sup> Periode dari masuknya parasit sampai menimbulkan gejala klinis disebut masa inkubasi intrinsik, masa inkubasi tergantung dari spesies. *Plasmodium falciparum* mempunyai periode yang lebih pendek 12 hari (9-14) dan periode yang paling panjang adalah *P. malariae* 28 hari (18-40 hari) sementara untuk malaria *vivax* 12-17 hari, 17 hari (16-18 hari) pada *Plasmodium ovale*.<sup>(22, 23)</sup> Gejala klinis muncul pada infeksi malaria dipengaruhi oleh daya tahan tubuh, jenis plasmodium dan jumlah parasit yang menginfeksi.<sup>(27)</sup> Gejala yang muncul tidak spesifik, seperti lemah, lesu, ketidaknyamanan perut dan nyeri otot, demam diikuti dengan gejala prodormal seperti rasa dingin atau menggigil dan berkeringat, sakit kepala, menggigil dan muntah.<sup>(17)</sup>

Selain demam, gejala yang paling sering timbul pada malaria (terutama pada infeksi *P. vivax*) adalah anemia dan munculnya ikterus karena pemecahan *eritrosit* pada siklus *replikasi eritrositer*. Malaria kronik juga menyebabkan limpa hipertrofi untuk mendaur ulang sisa *eritrosit* yang pecah, sehingga limpa dapat diraba di bawah rusuk kiri

(tanda *schufner* I-IV) dan abdomen yang membesar.<sup>(17, 27)</sup> Gambaran khas dari penyakit malaria ialah adanya demam yang periodik, pembesaran limpa (*splenomegali*), dan anemia (turunnya kadar hemoglobin dalam darah).

#### a. Demam

Semua gejala klinis yang muncul terjadi oleh siklus *eritrositer*. Ketika parasit berkembang di *eritrosit*, banyak zat-zat limbah dan racun seperti pigmen *hemozoin* yang terakumulasi dalam *eritrosit*. Ketika sel darah merah pecah bersama dengan keluarnya *merozoid*, zat-zat tersebut keluar dan beredar ke aliran darah, *hemozoin* dan faktor beracun lainnya seperti glukosa isomerase fosfat menstimulasi makrofag dan sel lain untuk menghasilkan *sitokoin* dan faktor larut lainnya yang dapat menimbulkan demam.<sup>(18)</sup>

Sebelum timbul demam biasanya penderita malaria akan mengeluh lesu, sakit kepala, nyeri tulang dan otot, kurang nafsu makan, rasa tidak enak di bagian perut, diare ringan, dan kadang-kadang merasa dingin di punggung.<sup>(17)</sup> Umumnya keluhan seperti ini timbul pada malaria yang disebabkan *P.vivax* dan *P.ovale*, sedangkan pada malaria karena *P.falciparum* dan *P.malariae*, keluhan-keluhan tersebut tidak jelas. Demam malaria timbul secara periodik bersama dengan *sporulasi* (pecahnya *eritrosit* keluarnya *merozoit*), pada *P. vivax* dan *oval* demam setiap tiga hari, *P. falciparum* demam timbul secara tidak teratur 24-48 jam, *P. malariae* tiap empat hari.<sup>(22)</sup>

Gejala *paroksisme*, yang terdiri dari 3 stadium berurutan terjadi selama 8-12 jam:<sup>(2, 22)</sup>

##### 1) Menggigil.

Terjadi setelah pecahnya *skizon* dalam sel darah merah yang diikuti keluarnya zat-zat antigen. Proses menggigil berlangsung 15 – 60 menit.<sup>(28)</sup>

2) Demam.

Timbul setelah menggigil, biasanya sekitar 37,5 - 40° C pada penderita hiperparasitemia (hitung parasit >5%), suhu bisa meningkat sampai >40° C. Wajah memerah, kulit kering dan terasa panas seperti terbakar, frekuensi napas meningkat, nadi penuh dan berdenyut keras, sakit kepala semakin hebat, muntah-muntah, kesadaran menurun, sampai timbul kejang (pada anak-anak). Proses demam berlangsung 2 - 6 jam.<sup>(21)</sup>

3) Berkeringat.

Timbul setelah demam, terjadi akibat gangguan metabolisme yang menjadikan produksi keringat bertambah. Proses ini berjalan 2 - 4 jam. Setelah berkeringat biasanya penderita merasa sehat kembali, 2-3 hari kemudian serangan demam akan terulang kembali.<sup>(8, 21)</sup>

**b. Splenomegali (pembesaran limpa)**

Pembesaran limpa merupakan gejala khas pada malaria kronis. Limpa merupakan organ retikuloendotelial, *plasmodium* dihancurkan oleh sel-sel *makrofag* dan *limfosit*. Penambahan sel-sel radang menyebabkan limpa bengkak dan terasa nyeri. Lama-lama konsistensi limpa menjadi keras karena bertambahnya jaringan ikat.<sup>(28)</sup>

**c. Anemia**

Anemia atau penurunan kadar *hemoglobin* darah disebabkan penghancuran sel darah merah yang berlebihan oleh parasit malaria. Anemia timbul akibat gangguan pembentukan sel darah merah di sumsum tulang dan umur sel darah merah yang lebih pendek.<sup>(27)</sup> *Plasmodium falciparum* biasanya menginfeksi semua sel darah merah, sehingga malaria falciparum lebih besar mengakibatkan anemia. Infeksi *P. vivax* dan *ovale* menginfeksi sel darah merah muda saja dan *P. malariae* menginfeksi sel darah merah tua saja sehingga pada infeksi jenis ini tidak menimbulkan

anemia namun pada infeksi kronik dapat menimbulkan anemia berat.<sup>(23)</sup>

#### **d. Malaria berat**

Malaria berat biasanya terjadi oleh infeksi *Plasmodium falciparum*. Diagnosis klinis malaria berat yaitu adanya satu atau lebih komplikasi, seperti malaria serebral, anemia berat, gagal ginjal akut, edema paru, *hipoglikemia* (kadar gula <40 mg%), syok, pendarahan spontan dari hidung, gusi, dan saluran cerna, kejang berulang, *asidemia* dan *asidosis* (penurunan pH darah karena gangguan asam-basa di dalam tubuh), serta *hemoglobinuria makroskopik* (adanya darah dalam urine).<sup>(1)</sup> Anak-anak dengan malaria berat sering mengembangkan satu atau lebih seperti anemia berat, gangguan pernapasan sehubungan dengan asidosis metabolik, atau malaria serebral. Pada orang dewasa, keterlibatan multi-organ juga sering.<sup>(17)</sup>

### **5. Diagnosis malaria**

Malaria dapat dicurigai berdasarkan gejala-gejala dan tanda-tanda fisik yang ditemukan pada saat pemeriksaan. Gejala utama demam sering didiagnosis dengan infeksi lain, seperti demam typhoid, demam dengue, leptospirosis, chikungunya, dan infeksi saluran nafas. Diagnosis pada penyakit malaria dapat dilakukan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium.<sup>(27)</sup> Diagnosis pasti dilakukan dengan pemeriksaan laboratorium mikroskopis atau *Rapid Diagnosis Tes* (RDT).

#### **a. Anamnesis**

Anamnesis yang dilakukan dengan menanyakan beberapa hal yang berhubungan keluhan dan faktor lainnya.<sup>(27)</sup>

- 1) Menanyakan gejala utama seperti demam, menggigil, berkeringat dan dapat disertai sakit kepala, mual, muntah, diare, nyeri otot dan pegal-pegal.

- 2) Memiliki riwayat tinggal di daerah endemik malaria, berkunjung dan bermalam 1-4 minggu yang lalu ke daerah endemik malaria, sakit malaria, minum obat malaria satu bulan terakhir dan mendapat transfusi darah

#### **b. Pemeriksaan fisik**

Pemeriksaan fisik ini dapat dilakukan pada malaria tanpa komplikasi yaitu pengukuran suhu ( $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ), konjungtiva atau telapak tangan pucat, pembesaran limpha (*Splenomegali*) dan pembesaran hati (*Hepatomegali*). Malaria dengan komplikasi yaitu keadaan umum yang lemah (tidak bisa duduk maupun berdiri), penurunan kesadaran kejang-kejang, urine berwarna kehitaman, panas sangat tinggi, mata atau tubuh kuning. Umumnya pada kebanyakan kasus tanda-tanda klinik awal malaria tidak khas dan perlu dikonfirmasi dengan tes laboratorium.<sup>(27, 28)</sup>

#### **c. Diagnosis klinis**

Diagnosis klinis ini didasarkan pada anamnesis berdasarkan dari gejala penyakit dan faktor yang mendukung. Gejala awal malaria seperti demam, menggigil, berkeringat, sakit kepala, sakit otot, mual dan muntah tidak spesifik dan ditemukan juga pada penyakit lain seperti flu dan infeksi virus lain.<sup>(17)</sup> Di daerah endemis malaria, semua orang demam  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$  atau dengan riwayat demam tanpa sebab yang jelas dianggap suspek malaria, pada anak-anak yaitu hemoglobin  $< 8$  gr/dl atau telapak tangan pucat.<sup>(17)</sup> Namun di daerah dengan kejadian malaria rendah perlu dilakukan pemeriksaan laboratorium pada orang-orang berisiko tinggi (pernah pergi ke daerah endemis malaria) dengan demam atau riwayat demam.

#### **d. Diagnosis Laboratorium**

Malaria dapat didiagnosis menggunakan pemeriksaan laboratorium seperti mikroskopis, RDT, *Polimeration Chain Reaction* (PCR) maupun serologi, WHO merekomendasikan

bahwa semua kasus yang dicurigai malaria dikonfirmasi menggunakan tes diagnostik (baik mikroskop atau tes diagnostik cepat) sebelum memberikan pengobatan.<sup>(1)</sup>

#### 1) Pemeriksaan Mikroskopis

Sejak ditemukan tahun 1904 pemeriksaan mikroskopis masih dianggap paling baik sampai sekarang dan menjadi standar emas yang dapat mengidentifikasi parasit malaria dengan pewarnaan *giemsa*. Pemeriksaan mikroskopis dapat dilakukan dengan sediaan tebal maupun sediaan tipis. Prinsip kerja pemeriksaan ini adalah pembuatan melihat parasit dengan pewarnaan *giemsa* 10x dibawah mikroskop dengan lensa objektif 100 x pada 100 lapangan pandang sampai ditemukan parasit.<sup>(19)</sup>

Pemeriksaan mikroskopis masih menjadi standar emas dalam pemeriksaan malaria.<sup>(21)</sup> Pemeriksaan malaria secara mikroskopis tidak selalu menunjukkan hasil yang tepat. Ketidaktepatan dalam pemeriksaan malaria dapat disebabkan oleh petugas yang kurang terampil, peralatan yang kurang memadai, bahan dan reagen tidak sesuai standar, jumlah sediaan yang diperiksa melebihi beban kerja.<sup>(46)</sup>

Pelatihan bagi tenaga mikroskopis diharapkan dapat meningkatkan kinerja, berdasarkan penelitian bahwa pelatihan petugas laboratorium mikroskopis malaria dapat meningkatkan pengetahuan dan skill dalam mendeteksi parasit malaria.<sup>(48)</sup> Agar sesuai dengan tuntutan kerja pengadaan pelatihan/ pendidikan perlu dilakukan seperti pelatihan *case manajemen* bagi dokter dan paramedis (bidan dan perawat), pelatihan parasitologi malaria (mikroskopis dari pusat sampai puskesmas / UPT), pelatihan manajemen dan epidemiologi malaria (*Basic Training*) dan pelatihan juru malaria desa (JMD) atau kader dengan tujuan meningkatkan pengetahuan, keterampilan, dan

kemampuan, memperbaiki, mengatasi kekurangan dalam pelaksanaan pekerjaan agar sesuai dengan standar kebijakan program.<sup>(8)</sup> Manajemen kasus malaria perlu diadakan pelatihan tentang diagnosis laboratorium penggunaan mikroskop dan RDT, pengobatan malaria

a) Sediaan darah tebal

Pemeriksaan mikroskopis dengan sediaan darah tebal mampu mendeteksi *plasmodium* tunggal maupun campuran karena parasit berkumpul sehingga mudah untuk dilihat namun tidak dapat melihat spesies dan stadium parasit.<sup>(23)</sup> Sediaan darah tebal di buat dengan meneteskan sampel di *objek glass* ratakan searah jarum jam sampai berdiameter 1-2 cm, tunggu sampai kering tanpa di fiksasi dengan methanol seperti sediaan darah tipis lalu dilakukan pewarnaan *giemsa* 2,5% selama 45-60 menit atau *giemsa* 10% selama 10 menit tunggu sampai kering sebelum di lihat dibawah mikroskop.<sup>(29, 30)</sup>

b) Sediaan darah tipis

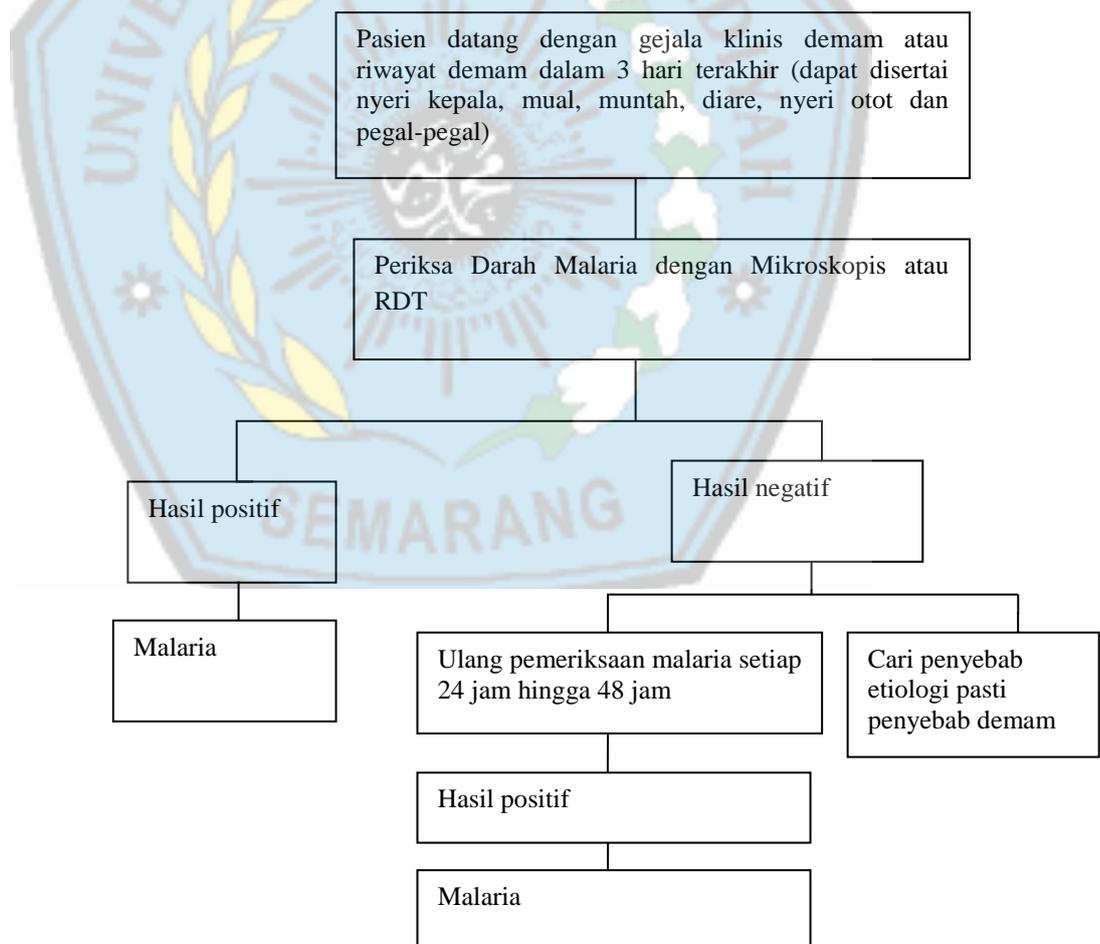
Sediaan darah tipis berguna untuk mengidentifikasi spesies parasit, stadium dan kepadatan parasit bisa juga untuk skrining malaria apabila sediaan tebal tidak memungkinkan dilakukan. Pemeriksaan setidaknya 100-300 lapangan pandang dengan lensa objektif 100 x minyak imersi.<sup>(31)</sup>

2) Pemeriksaan dengan *Rapid Diagnostic Test* (Tes Diagnostik Cepat)

Mekanisme kerja tes ini berdasarkan deteksi antigen parasit malaria, dengan menggunakan metoda imunokromatografi, dalam bentuk dipstick dapat mendeteksi 200 and 2000 parasites/  $\mu\text{L}$ .<sup>(32)</sup> Tes ini sangat berguna pada unit gawat darurat, pada saat terjadi kejadian luar biasa (KLB) dan di

daerah terpencil yang tidak tersedia fasilitas laboratorium serta untuk survei terbatas. Penyimpanan RDT sebaiknya di lemari es, tidak disimpan di dalam Freezer.<sup>(27)</sup> Alat tes ini sangat efektif digunakan dalam diagnosis cepat malaria, keuntungan dari alat tes ini dimana tidak memerlukan keahlian khusus seperti mikroskopis, siapa saja dapat menggunakan. Meskipun demikian pelatihan terhadap kader malaria dalam penggunaan RDT perlu dilakukan, berdasarkan penelitian pelatihan pada kader malaria dalam penggunaan alat diagnostik (RDT) lebih efektif (93%) dalam peningkatan skill daripada yang tidak diberikan pelatihan.<sup>(49)</sup>

Berikut gambar skema penemuan kasus malaria



**Gambar 2.2** Algoritma Penemuan Kasus Malaria.<sup>(27)</sup>

## B. Validitas Tes/ Diagnosis Klinis Malaria

Tenaga kesehatan menggunakan standar tes sederhana untuk menjangkir suspek malaria sesuai dengan gejala klinis dan pemeriksaan fisik.<sup>(27)</sup> Berdasarkan penelitian bahwa menggunakan gejala klinis demam dan kombinasi lebih akurat daripada hanya gejala klinis demam saja.<sup>(13)</sup> Tenaga kesehatan baik dokter, perawat, bidan dan tenaga terlatih juru malaria desa, kader kesehatan perlu memiliki kemampuan/ kejelian dalam diagnosis tes ini.

Epidemiologi kasus klinik sudah banyak digunakan dalam menentukan suatu diagnosis klinis. Pasien yang datang dengan gejala sakit perlu dikonfirmasi dengan pemeriksaan laboratorium karena anamnesis yang dilakukan masih bersifat subjektif, perlu dilakukan evaluasi kembali epidemiologi tes klinis melalui metode *Thorner-Remain Screening Test*.<sup>(33)</sup> Metode ini ditemukan oleh Thorner dan Remain (1961) merupakan alat konfirmasi diagnosis suatu penyakit berupa tabel 2x2 untuk mengetahui nilai prediktif, prevalensi, sensitifitas dan spesifisitas.<sup>(33)</sup> Validitas suatu tes dimaksudkan untuk menilai kemampuan suatu tes/ skrining untuk memberikan indikasi pada orang yang sakit dan yang tidak sakit. Validitas diukur dengan sensitifitas dan spesifisitas.<sup>(12)</sup>

Skrining tes ada 2 hal yang dihasilkan yaitu skining tes yang menghasilkan tes yang setuju dengan tes diagnosis dan skringing tes *error*. Pada hasil setuju dengan tes diagnosis menghasilkan *true positive* dan *true negative*. *True positive*/ positif sebenarnya merupakan hasil konfirmasi laboratorium positif pada orang sakit, sementara *true negative*/ negatif sebenarnya adalah hasil negatif tes konfirmasi pada orang yang sehat/ tidak sakit. Sebaliknya pada sistem skrining *error* hasil dapat muncul *false positive* dan *false negative*. *False positive*/ positif palsu didefinisikan dengan hasil positif tes konfirmasi pada orang yang tidak sakit sedangkan *false negative*/ negatif palsu yaitu pada tes konfirmasi hasilnya negatif pada orang yang sakit.<sup>(34)</sup> Validitas tes dapat dipengaruhi oleh beratnya

penyakit dan adanya penyakit lain yang dapat mengakibatkan kesalahan pada hasil pemeriksaan.<sup>(12)</sup> Berikut tabel validitas pada tes penyakit.

**Tabel 2.2 Validitas pada skrining atau diagnosis tes.**<sup>(35)</sup>

Hasil pemeriksaan	Diagnosis		Jumlah
	Sakit	Tidak sakit	
Positif	<i>True positive</i> (a)	<i>False positive</i> (b)	<i>Total positive</i> (a+b)
Negatif	<i>False negative</i> (c)	<i>True negative</i> (d)	<i>Total negative</i> (c+d)
Total	a+c	b+d	(a+b) + (c+d)

### 1. Sensitifitas

Sensitifitas merupakan indikator untuk menyatakan seorang individu dengan penyakit memiliki hasil tes positif.<sup>(36)</sup> Sensitifitas memiliki nilai 0 sampai 1 (0% sampai 100%), nilai tertinggi adalah satu dimana semakin tinggi nilai sensitifitas maupun spesifitas maka semakin mendekati nilai satu.<sup>(33)</sup> Sensitifitas dihitung dengan menggunakan formula/ rumus, berikut rumus menghitung sensitifitas.

$$\text{Sensitifitas} = \frac{\text{True positive}}{(\text{true positive} + \text{false negative})} \times 100\%$$

atau

$$\text{Sensitifitas} = \frac{a}{a + c} \times 100\%$$

Nilai sensitifitas dipengaruhi oleh besarnya prevalensi penyakit. Pada prevalensi penyakit yang tinggi sensitifitas cenderung lebih tinggi begitu juga sebaliknya ketika prevalensi penyakit dalam populasi rendah maka sensitifitas juga menurun.<sup>(37)</sup>

### 2. Spesifisitas

Spesifitas merupakan indikator untuk menyatakan bahwa seorang individu tanpa penyakit dengan hasil tes negatif.<sup>(35)</sup> Spesifisitas memiliki nilai 0 sampai 1 dimana nilai spesifiitas semakin mendekati nilai 1 maka spesifisitas semakin baik begitu juga sebaliknya semakin mendekati nilai 0 maka semakin berkurang.<sup>(33)</sup> Berikut merupakan rumus menghitung spesifisitas.

$$\text{Spesifisitas} = \frac{\text{True negative}}{(\text{true negative} + \text{false positive})} \times 100\%$$

atau

$$\text{Spesifisitas} = \frac{d}{b+d} \times 100\%$$

Nilai ideal dalam suatu tes validitas yaitu sensitifitas dan spesifisitas yang tinggi. Akan tetapi hal ini tidak selalu terjadi.<sup>(38)</sup> Sensitivitas dan spesifisitas berbanding terbalik, yang berarti bahwa jika sensitivitas meningkat maka spesifisitas berkurang dan sebaliknya.<sup>(39)</sup> Penggunaan tes pada nilai sensitifitas dan spesifisitas dipengaruhi oleh prevalensi penyakit dan tindak lanjut. Jika prevalensi penyakit rendah dan tidak akan dilakukan konfirmasi diagnosis, maka akan lebih tepat menggunakan tes yang nilai spesifisitas tinggi dan sensitifitas rendah. Pada tes untuk menemukan kasus untuk diagnosis dan pengobatan, akan lebih tepat menggunakan tes dengan sensitifitas tinggi namun spesifisitas rendah.<sup>(12)</sup>

### 3. Nilai Prediktif

Nilai prediktif adalah besarnya kemungkinan dengan menggunakan nilai sensitifitas dan spesifisitas serta prevalensi terhadap proporsi penduduk yang menderita.<sup>(40)</sup> Ada 2 nilai prediktif yaitu nilai prediktif positif dan nilai prediktif negatif. Nilai prediktif positif adalah persentase pasien dengan hasil tes positif yang benar-benar memiliki penyakit. Nilai prediktif positif dapat menunjukkan seberapa besar probabilitas orang yang sakit dan hasil uji positif. Jika nilai prediktif positif tinggi (mendekati 100), maka bisa disimpulkan bahwa tes tersebut baik.<sup>(39)</sup> Rumus menghitung nilai prediktif positif

$$\text{Nilai prediksi positif} = \frac{\text{True positive}}{(\text{true positive} + \text{false positive})} \times 100\%$$

Atau

$$\text{Nilai prediksi positif} = \frac{a}{a+b} \times 100 \%$$

Nilai prediksi negatif merupakan persentase pasien dengan tes negatif yang tidak memiliki penyakit. Jika angka ini lebih tinggi (harus mendekati 100), maka menunjukkan bahwa tes tersebut baik untuk digunakan.<sup>(41)</sup> Rumus menghitung nilai prediktif negatif.

$$\text{Nilai prediksi negatif} = \frac{\text{True negative}}{(\text{true negative} + \text{false negative})} \times 100\%$$

Atau

$$\text{Nilai prediksi negatif} = \frac{a}{a+b} \times 100 \%$$

#### 4. Prevalensi

Prevalensi adalah proporsi jumlah positif pada konfirmasi dengan total populasi.<sup>(33)</sup> Berikut rumus menghitung prevalensi.

$$\text{Prevalensi} = \frac{\text{Total positif}}{\text{Total populasi}} = \frac{a + c}{a + b + c + d}$$

#### 5. Rasio Likelihood (*Likelihood ratio*)

Rasio likelihood yaitu seberapa besar kemungkinan pasien yang melakukan tes positif memiliki penyakit dibandingkan dengan orang yang melakukan tes negatif.<sup>(42)</sup> Rumus menghitung nilai rasio likelihood

$$\text{Likelihood rasio} = \frac{\text{Sensitifitas}}{1 - \text{Spesifitas}}$$

#### 6. Akurasi

Akurasi merupakan mengukur indeks kinerja diagnostik karena prevalensi penyakit mempengaruhi bilangan yang dihasilkan dengan kuat dan tidak ada koreksi matematis untuk pencegahan penyakit yang

dapat menukarkan indeks ini dengan cara yang berarti. Rumus akurasi diagnostik.<sup>(43)</sup>

$$\text{Akurasi} = (\text{Sensitifitas}) \times (\text{Prevalensi}) + (\text{Spesifisitas}) \times (1 - \text{Prevalensi})$$

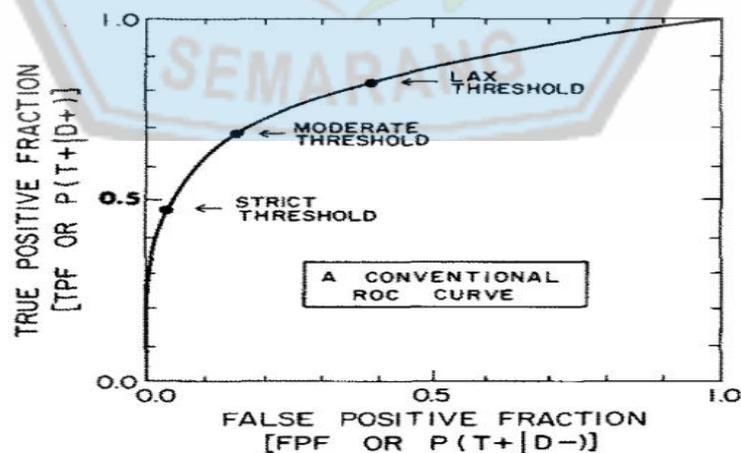
Atau

$$\text{Akurasi} = \frac{a + d}{a + b + c + d}$$

### 7. Kurva ROC (*Receiver Operator Characteristic*) atau kurva karakteristik penerima

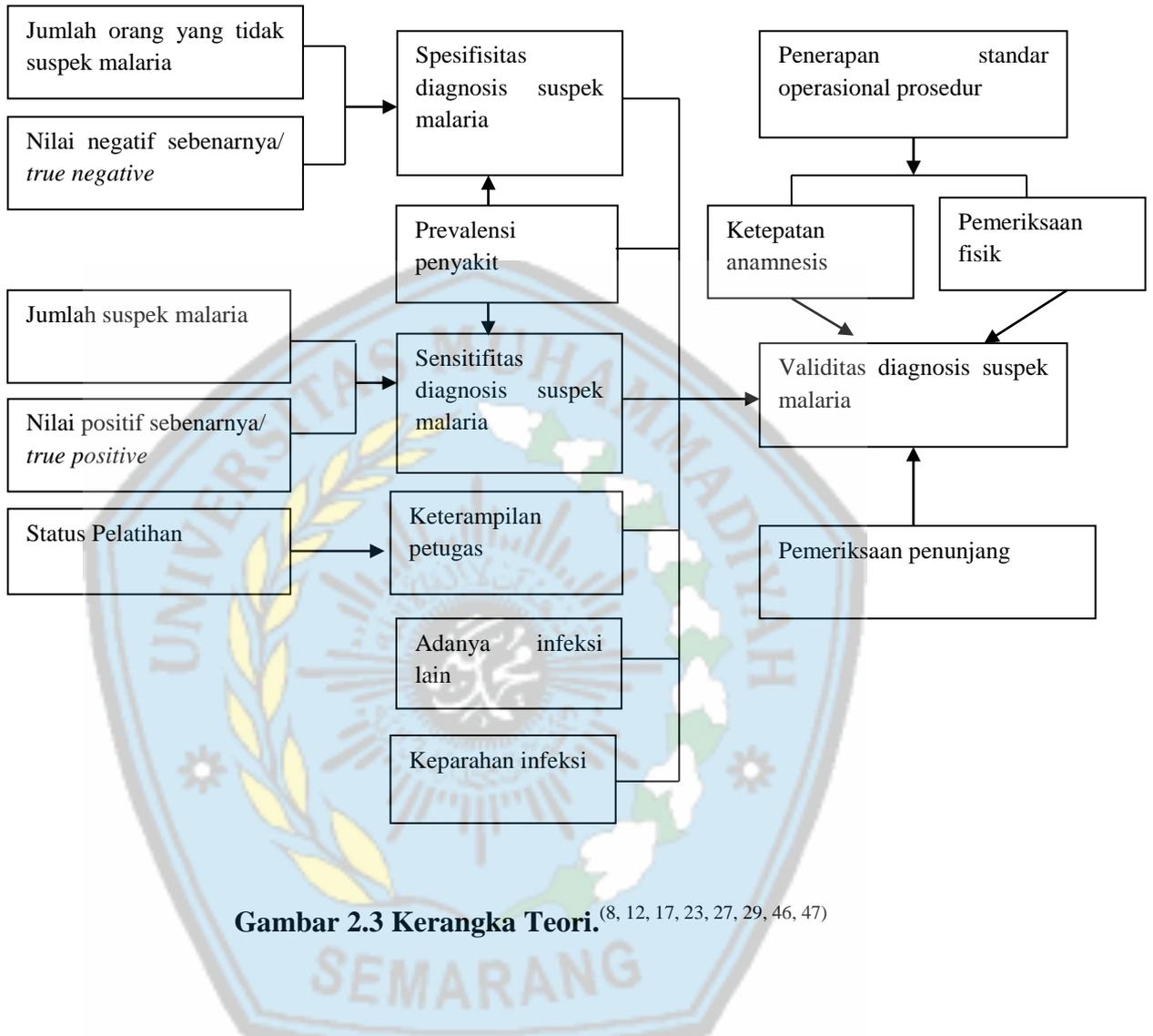
Merupakan suatu grafik atau kurva digunakan bila respon diagnosis (emphscreening test) lebih dari dua jenis respon atau respon bilangan kontinu.<sup>(44)</sup> Grafik antara sensitifitas (*true positive rate*) pada sumbu Y dengan 1-spesifisitas pada sumbu X (*false positive rate*), seakan-akan menggambarkan tawar menawar antara sensitivitas dan spesifisitas.

Kurva ROC dapat digunakan untuk membandingkan beberapa prosedur diagnostik. Prosedur yang paling baik adalah yang mempunyai luas area di bawah kurva ROC yang paling besar, uji diagnostik yang memiliki nilai sensitifitas dan spesifisitas 1 akan mempunyai area dibawah kurva ROC 1.<sup>(45)</sup>



Gambar 2.3 Kurva ROC.<sup>(43)</sup>

### C. Kerangka Teori



Gambar 2.3 Kerangka Teori. (8, 12, 17, 23, 27, 29, 46, 47)