

PERBANDINGAN DETEKSI *PLASMODIUM FALCIPARUM* DENGAN METODE *RAPID DIAGNOSTIC TEST* (RDT) DAN PEMERIKSAAN MIKROSKOPIK : *LITERATURE REVIEW*

Asmiatun^{1*}, Briliana Nur Rohima²

Program Studi Sarjana Terapan Teknologi Laboratorium Medis Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta^{1,2}

*Corresponding Author : asmiatun@gmail.com

ABSTRAK

Malaria merupakan penyakit yang disebabkan oleh parasit dari genus *Plasmodium* yang menyerang eritrosit dengan ditemukannya bentuk aseksual dalam darah. Jenis *Plasmodium falciparum* merupakan infeksi malaria tertinggi dan dengan kasus kematian terbanyak. Diagnosis laboratorium malaria dapat dilakukan dengan beberapa cara antara lain pemeriksaan mikroskopik apusan dan *Rapid Diagnostic Test* (RDT). Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perbandingan kualitas metode *Rapid Diagnostic Test* (RDT) dengan pemeriksaan mikroskopik dalam mendeteksi *Plasmodium falciparum* menggunakan metode *literature review*. Pencarian *literature* pada penelitian ini dilakukan pada tiga database yaitu PubMed, *Google Cendekia*, dan *Science Direct*. Nilai sensitivitas metode mikroskopik antara 77,2%-100% sedangkan pada metode RDT memiliki rentang nilai sensitivitas dibawah metode mikroskopik yaitu 42,5%-100%. Rentang nilai spesifisitas metode mikroskopik antara 72%-100% dan nilai spesifisitas metode RDT yaitu 87,1%-100%. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dalam bentuk deskripsi analitik tentang tentang efektifitas penggunaan metode RDT dalam diagnosis malaria.

Kata kunci : mikroskopik, *rapid diagnostic test*, sensitivitas, spesifisitas

ABSTRACT

Malaria is a disease caused by parasites from the genus Plasmodium which attack erythrocytes by finding asexual forms in the blood. The Plasmodium falciparum type is the highest malaria infection and has the most deaths. Laboratory diagnosis of malaria can be done in several ways, including microscopic examination of smears and Rapid Diagnostic Test (RDT). This study aims to analyze the comparison of the quality of the Rapid Diagnostic Test (RDT) method with microscopic examination in detecting Plasmodium falciparum using the literature review method. The literature search for this research was carried out in three databases, namely PubMed, Google Scholar, and Science Direct. The sensitivity value of the microscopic method is between 77,2%-100%, while the RDT method has a range of sensitivity values below the microscopic method, namely 42,5%- 100%. The specificity value range for the microscopic method is between 72%- 100% and the specificity value for the RDT method is 87,1%-100%. Further research needs to be carried out in the form of an analytical description of the effectiveness of using the RDT method in diagnosing malaria.

Keywords : *rapid diagnostic test, microscopic, sensitivity, specificity*

PENDAHULUAN

Malaria tergolong salah satu penyakit yang menginfeksi pada manusia tertua, bahkan hingga abad ke-21 malaria masih menjadi masalah kesehatan utama di dunia terutama negara-negara tropis seperti Afrika, Amerika, dan Asia termasuk Indonesia (Sardjono, Teguh, & Wahju, 2019). Malaria disebabkan oleh parasit dari genus *Plasmodium* yang menyerang eritrosit dan ditandai dengan ditemukannya bentuk aseksual dalam darah (Harijanto, 2008). Jenis-jenis spesies *Plasmodium* yang menginfeksi manusia antara lain *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium knowlesi* dan *Plasmodium falciparum*. Gejala penyakit ini ditandai dengan keadaan lemah, demam tinggi paroksismal, mengigil hebat, berkeringat, anemia, dan splenomegali (Setiawati, *et al.*, 2014).

Nyamuk dalam Al-Quran disebut dengan kata ba'udhah sebanyak sekali pada surah Al-Baqarah ayat 26:

إِنَّ اللَّهَ لَا يَسْتَحْيِي أَنْ يَضْرِبَ مَثَلًا مَّا بَعُوضَةً فَمَا فَوْقَهَا ۗ فَأَمَّا الَّذِينَ آمَنُوا ۗ فَيَعْلَمُونَ أَنَّهُ الْحَقُّ مِنْ رَبِّهِمْ ۗ وَأَمَّا الَّذِينَ كَفَرُوا فَيَقُولُونَ مَاذَا أَرَادَ اللَّهُ بِهَذَا مَثَلًا ۗ يُضِلُّ بِهِ كَثِيرًا وَيَهْدِي بِهِ كَثِيرًا ۗ وَمَا يُضِلُّ بِهِ إِلَّا الْفَاسِقِينَ ﴿٢٦﴾

Artinya: “*Sesungguhnya Allah tidak segan membuat perumpamaan seekor nyamuk atau yang lebih kecil dari itu. Adapapun orang yang beriman, mereka tahu bahwa itu kebenaran dari Tuhan. Tetapi mereka yang kafir berkata, “Apakah maksud Allah menjadikan ini untuk perumpamaan?” Dengan (perumpamaan) itu banyak orang yang di biarkan-Nya sesat, dan dengan itu banyak (pula) orang yang diberinya petunjuk. Tetapi tidak ada yang dia sesatkan dengan (perumpamaan) itu selain orang-orang yang fasik.*” (QS. Al-Baqarah 2:26).

Malaria merupakan penyakit menular yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* yang menginfeksi manusia dengan menghisap darah manusia. Berdasarkan HR. Ahmad No. 7209 Rasulullah SAW bersabda: "Allah Azza Wa Jalla berfirman: "Siapakah orang yang lebih zalim daripada seseorang yang menciptakan sesuatu seperti ciptaan-Ku. (Jika bisa) hendaklah mereka menciptakan seekor nyamuk atau hendaklah mereka menciptakan sebiji jagung" (HR. Ahmad) No. 7209. Hadist tersebut menjelaskan bahwa Allah SWT seekor nyamuk semisal sebiji jagung yang memiliki tujuan masing-masing, salah satunya sebagai pelajaran bagi manusia. Seperti halnya nyamuk *Anopheles* diciptakan Allah SWT di dunia ini sebagai vektor penyebab penyakit malaria. Semakin tinggi perkembangbiakan nyamuk *Anopheles* maka semakin besar risiko untuk terkena malaria.

Malaria masih menjadi masalah di seluruh dunia karena angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi sehingga menjadi salah satu penyakit menular yang upaya pengendaliannya menjadi komitmen global dalam *Milenium Development Goals* (MGDs) (Abanyie, Arguin, & Gutman, 2011). Data yang dilansir oleh *World Malaria Report* tahun 2016, mencatat sekitar 212 juta kasus malaria yang terjadi diseluruh dunia sepanjang tahun 2015. Kasus terbesar terjadi di Afrika (905), Asia Tenggara (7%), dan daerah Mediterania Timur (2%). Dari jumlah kasus tersebut diperkirakan 429.000 (0,2%) kasus kematian terjadi, dengan kasus terbanyak terjadi Afrika (92%) (Kemenkes RI, 2016).

Berdasarkan laporan Riskesdas tahun 2010, di Indonesia selama tahun 2009-2010 terdapat lima provinsi dengan kasus malaria tertinggi yaitu Papua (261,5%), Papua Barat (253,4%), Nusa Tenggara Timur (117,5%), Maluku Utara (103,2%) dan Kepulauan Bangka Belitung (91,9%), sedangkan provinsi dengan kasus malaria terendah adalah Bali (3,4%) (Depkes RI, 2012). Berdasarkan angka *Annual Parasite Incidence* (API) atau jumlah kasus positif malaria per 1.000 penduduk dalam 1 tahun, rata-rata angka API Indonesia tahun 2015 adalah sebesar 0,85 per 1.000 penduduk (WHO, 2016). Hasil riset untuk API Provinsi Nusa Tenggara Timur tahun 2017 mencapai 5,39 per 1.000 penduduk, menurun dibanding tahun sebelumnya namun masih diatas target API nasional <1 per 1.000 penduduk (Dinkes NTT, 2015).

Kabupaten Timor Tengah Selatan merupakan salah satu kabupaten di Nusa Tenggara Timur yang memiliki 35 puskesmas dengan kasus malaria cukup tinggi. Menurut data dinas kesehatan kabupaten TTS pada tahun 2016 dari 650 pasien suspek malaria didapatkan 77 positif malaria dengan 69 kasus positif terinfeksi *Plasmodium falciparum* dan 8 lainnya positif terinfeksi *Plasmodium vivax* dan pada tahun 2018 terdapat 628 pasien suspek malaria 44 positif terinfeksi *Plasmodium falciparum*, 3 pasien terinfeksi *Plasmodium vivax*. Malaria akibat infeksi *Plasmodium falciparum* lebih banyak terjadi di Indonesia dan mengakibatkan kasus kematian terbanyak, karena memiliki perkembangan manifestasi klinis yang relatif cepat.

Salah satu cara untuk mendiagnosis penderita malaria adalah dengan melakukan pemeriksaan di laboratorium (Mtove, Amos, & Mrema, 2011). Diagnosis malaria didasarkan pada manifestasi klinis (anamnesis), uji imunoserologi dan ditemukannya parasit (*Plasmodium*) di dalam darah penderita dengan melakukan pemeriksaan penunjang yang akurat. Diagnosis laboratorium malaria dapat dilakukan dengan beberapa cara antara lain pemeriksaan mikroskopik yaitu apusan darah tebal dan apusan darah tipis, *rapid diagnostic test* (RDT), dan *polymerase chain reaction* (PCR) (Harijanto, Nugroho, & Gunawan, 2009). Pedoman pengobatan WHO saat ini mengusulkan bahwa sebaiknya semua pasien yang diduga malaria harus melakukan pemeriksaan mikroskopik yaitu apusan darah tipis dan apusan darah tebal, atau melakukan pemeriksaan RDT. Pasien dengan hasil tes positif yang akan menerima pengobatan anti malaria (Mtove, Amos, & Mrema, 2011).

Berdasarkan permasalahan diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai perbandingan metode deteksi *Plasmodium falciparum* menggunakan metode *Rapid Diagnostic Test* (RDT) dengan pemeriksaan mikroskopik yang bertujuan untuk menganalisis diantara kedua metode tersebut metode apa yang lebih efektif dan memiliki sensitivitas lebih tinggi terhadap deteksi penyakit malaria akibat infeksi parasit *Plasmodium falciparum*.

Tujuan penelitian ini untuk menganalisis perbandingan kualitas metode *Rapid Diagnostic Test* (RDT) dengan pemeriksaan mikroskopik dalam mendeteksi *Plasmodium falciparum*.

METODE

Topik yang digunakan dalam *literature review* ini yaitu mengenai kajian perbandingan deteksi *Plasmodium falciparum* menggunakan metode *Rapid Diagnostic Test* (RDT) dengan pemeriksaan mikroskopis. Penulis memilih kajian *literature* ini karena ingin melihat perbandingan efektifitas antara metode *Rapid Diagnostic Test* (RDT) dengan pemeriksaan mikroskopik yang diukur dari sensitivitas dan spesifisitas metode dalam deteksi *Plasmodium falciparum*. Harapannya dari penelitian ini dapat memberikan gambaran terhadap deteksi *Plasmodium falciparum* menggunakan metode *Rapid Diagnostic Test* (RDT) dengan pemeriksaan mikroskopik.

Penelitian ini bersifat deskriptif kualitatif menggunakan metode penelitian *literature review* dengan menjabarkan data topik penelitian dengan pendekatan persamaan topik kajian literatur yang akan dilakukan. Penelusuran literatur menggunakan strategi penelusuran yang dilakukan secara komprehensif dan sistematis menggunakan metode yang ketat dalam pencariannya. Tujuan dari *literature review* yaitu mensintesis dan meringkas hasil temuan penelitian yang telah ada.

Pada penelitian ini terdapat dua variabel, yaitu: Penelusuran literatur dilakukan dengan menggunakan pola PICO (*Population/Patient/Problem, Intervention, Comparison, Outcome*). Pola tersebut digunakan sebagai acuan kata kunci pencarian pada *search engine*. Kata kunci yang digunakan adalah sebagai berikut.

Tabel 1. Pola Kata Kunci Penelitian pada Metode PICO

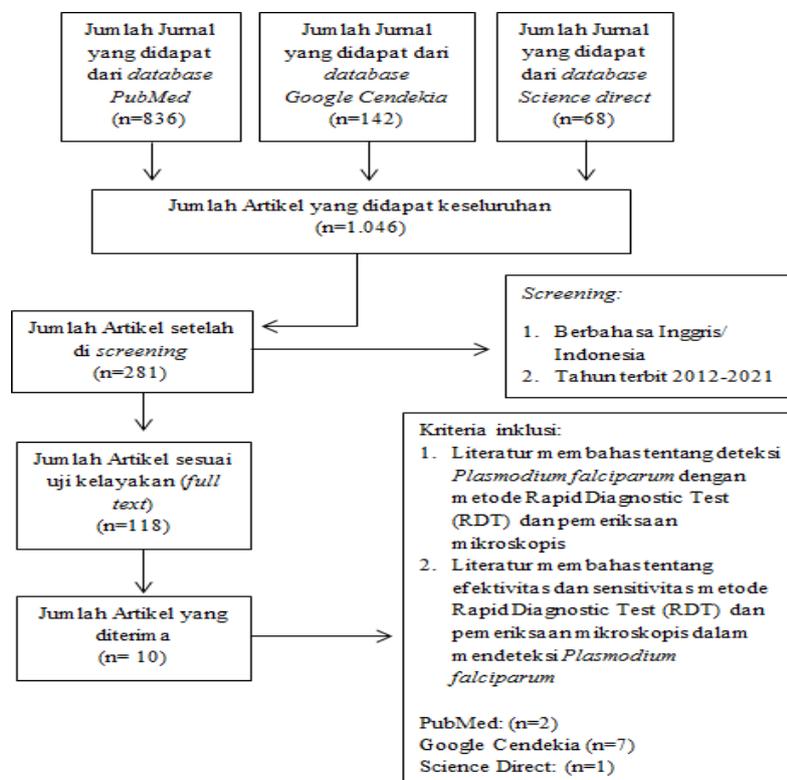
No	PICO	Kata Kunci
1	<i>Problem</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
2	<i>Intervention</i>	<i>Rapid Diagnostic Test</i>
3	<i>Comparison</i>	<i>Microscopic examination</i>
4	<i>Outcome</i>	<i>Effectiveness, Sensitivity, Quality</i>

Penelusuran data menggunakan PICO digunakan berdasarkan sumber rujukan yang akan kita gunakan. Jika sumber rujukan perpustakaan internasional seperti PubMed dan *Science direct* maka penggunaan kata kunci harus menggunakan bahasa inggris. Pencarian dilakukan

dengan menggabungkan kata kunci untuk mempermudah dalam mendapatkan jurnal yang sesuai dengan topik dan tujuan penelitian. *Tracking* pencarian literatur disajikan pada tabel 2.

Tabel 2. *Tracking Pencarian Literature*

Tanggal Pencarian	Database	Tahun Pencarian	Kata Kunci	Artikel yang ditemukan
03 Januari-27 Maret 2022	PubMed	2012-2021	<i>Plasmodium Falciparum</i> <i>Rapid Diagnostic Test</i> <i>Microscopic examination</i> * <i>Effectiveness, Sensitivity, Quality</i>	836
03 Januari-27 Maret 2022	Google Cendekia	2012-2021	* <i>Plasmodium Falciparum</i> * <i>Rapid Diagnostic Test</i> * <i>Microscopic examination</i> * <i>Effectiveness, Sensitivity, Quality</i>	142
03 Januari-27 Maret 2022	Science Direct	2012-2021	* <i>Plasmodium Falciparum</i> * <i>Rapid Diagnostic Test</i> * <i>Microscopic examination</i> * <i>Effectiveness, Sensitivity, Quality</i>	68



Gambar 1. Diagram PRISMA Tahapan *Literature Review*

Jurnal yang sudah didapatkan dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi selanjutnya dianalisis dan disintesis dengan memperhatikan hasil penelitian dari jurnal-jurnal lain yang mendukung hipotesis maupun sebaliknya. Analisis dilakukan dengan menelaah jurnal dengan mendapatkan pengertian yang sesuai dan pemahaman gagasan atau hasil dari jurnal tersebut. Analisis data hasil literatur review ini menggunakan metode *Critical Appraisal Tools*. *Critical Appraisal Tools* merupakan analisis jurnal yang terdapat pengujian validitas, hasil, relevansi bukti ilmiah (hasil penelitian) dan menjadi dasar teori terkait perbedaan, persamaan dan kekurangan sebelum digunakan dalam pengambilan keputusan.

Jurnal yang sudah dianalisis kemudian disintesis. Sintesis adalah suatu paduan dari berbagai pengertian atau hal sehingga menjadi kesatuan yang selaras. Berbagai sintesis dari gagasan yang mendukung hipotesis maupun tidak dibandingkan dalam penelitian ini agar didapatkan suatu kesimpulan yang logis dan tepat.

HASIL

Penelitian ini merupakan jenis penelitian *literature review*. Penelusuran literatur didapatkan melalui tiga *database*, yaitu *Google Cendekia*, *Scient Direct*, dan *PubMed* dengan kata kunci yang digunakan yaitu “*Plasmodium falciparum*”, “*Rapid Diagnostic Test*”, “*Microscopic examination*”, dan “*Effectiveness, Sensitivity, Quality*” dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil Penelusuran Literature

No.	Database	Metode Penelusuran	Jurnal yang Didapatkan	Jurnal yang Relevan
1.	PubMed	<i>Plasmodium falciparum Rapid Diagnostic Test Microscopic examination Effectiveness, Sensitivity, Quality</i>	836	4
2.	Google Cendekia	<i>Plasmodium falciparum Rapid Diagnostic Test Microscopic examination Effectiveness, Sensitivity, Quality</i>	142	5
3.	Science Direct	<i>Plasmodium falciparum Rapid Diagnostic Test Microscopic examination Effectiveness, Sensitivity, Quality</i>	68	1

Berdasarkan metode penelusuran literatur yang telah dilakukan dan diperoleh 1.046 jurnal. Setelah dilakukan seleksi dan telaah pada jurnal yang didapatkan, terdapat 10 jurnal yang memenuhi kriteria inklusi, eksklusi, dan relevan dengan topik penelitian. Kesepuluh jurnal tersebut kemudian dirangkum dan disajikan pada tabel 4.

Tabel 4. Matriks Sintesis Literature

No.	Judul/ Penulis/ Tahun	Tujuan Penelitian	Jenis Penelitian	Pengumpulan Data	Populasi/ Jumlah Sampel	Hasil Penelitian
1.	Perbandingan Hasil Diagnosa Malaria Metode <i>Rapid Diagnostic Test</i> (RDT) dengan Mikroskopis di	Membandingkan hasil diagnosa malaria metode RDT dengan metode mikroskopis	Kuantitatif	Primer	Populasi dalam penelitian ini adalah semua pasien yang terjangkau kriteria malaria di Puskesmas Meninting Lombok	sebanyak 4 sampel (13,3%) dan pemeriksaan RDT monotes® ditemukan <i>plasmodium falciparum</i> sebanyak 4 sampel (13,3%). Jika

	Puskesmas Meninting NTB /Ayuningsih, Idham, & Jumari./ 2018				Barat Tahun 2018	dibandingkan dengan hasil pemeriksaan mikroskopis yang merupakan metode <i>gold standard</i> hasil uji dengan RDT*Monotes (ICT) mempunyai sensitivitas 100%, spesifitas 100%.
2	Gambaran prevalensi malaria pada anak SD YAPIS 2 di Desa Maro Kecamatan Merauke Kabupaten Merauke Papua /Daysema, Sarah, & Johnmmy./ 2018	Mengetahui prevalensi parasit malaria pada anak SD Yapis 2 Merauke Papua	Sampel diperoleh sebanyak 100 anak usia 6-13 tahun.	Primer	Sampel diperoleh sebanyak 100 anak usia 6-13 tahun.	Hasil penelitian ditemukan <i>P. falciparum</i> menginfeksi anak sebesar 15%. Pemeriksaan mikroskopis diperoleh <i>P.falciparum</i> sebanyak 15 sampel. Pemeriksaan RDT mendapatkan hasil negatif pada seluruh responden yang mengikuti pemeriksaan. Perbedaan interpretasi hasil ini dapat terjadi di karenakan RDT memiliki sensitivitas 90% dalam mendeteksi infeksi <i>P. falciparum</i> jika jumlah parasit >100/ ul darah.
3	<i>Comparison of rapid diagnostic test Plasmotec Malaria-3, microscopy, and quantitative real-time PCR for diagnoses of Plasmodium falciparum and Plasmodium</i>	perbandingan hasil pemeriksaan RDT pada <i>Plasmodium falciparum</i> dan <i>Plasmodium vivax</i> dengan metode pemeriksaan mikroskopis dan PCR	<i>Cross Sectional Study</i>	Primer	Sampel penderita malaria dengan pengumpulan data dilakukan di Kuala Kencana, kotapraja dekat Timika, pada bulan April dan Mei 2014.	Hasil penelitian menunjukkan RDT secara keseluruhan jika dibandingkan dengan metode mikroskopis untuk pendeteksian <i>P. falciparum</i> memiliki sensitivitas 92% dan spesifisitas 96,6%.

	<i>vivax infections in Mimika Regency, Papua, Indonesia / Fransisca, et al./ 2015</i>					
4.	Perbandingan Efektifitas Rapid Diagnostic Test (RDT) dengan Pemeriksaan Mikroskop pada Penderita Malaria Klinis/ Rakhman, Istiana, & Nelly./ 2013	Mengetahui efektifitas Rapid Diagnostic Test (RDT) dibandingkan dengan pemeriksaan mikroskop pada penderita Kecamatan Jaro	Deskriptif Analitik Kuantitatif	Primer	Populasi pada penelitian ini adalah penderita malaria klinis di Kecamatan Jaro pada bulan Juli 2012 diperoleh 606 sampel penderita malaria klinis	Hasil penelitian menunjukkan pemeriksaan mikroskopik diperoleh <i>Plasmodium falciparum</i> sebanyak 36,96% kasus, sedangkan pada pemeriksaan RDT diperoleh <i>Plasmodium falciparum</i> sebanyak 36,8% kasus. Hasil penelitian menunjukkan pemeriksaan RDT memiliki nilai sensitivitas 98%, spesifisitas 100%, nilai duga positif 100% dan nilai duga negatif 98% dibandingkan dengan pemeriksaan mikroskopik yang merupakan pemeriksaan <i>gold standard</i> dalam pemeriksaan malaria.
5.	Perbandingan Efektifitas <i>Rapid Diagnostic Test</i> (RDT) dengan Pemeriksaan Mikroskop pada Penderita Malaria Klinis di Puskesmas Mubune Kecamatan Likupang	Membandingkan tingkat efektifitas antara RDT dengan pemeriksaan mikroskopik yang merupakan baku emas diagnostik malaria	Deskriptif Analitik Kuantitatif	Primer	Populasi penelitian ini ialah penderita dengan gejala malaria klinis. Penelitian dilakukan selama 4 bulan yaitu September 2015- Januari 2015 berlokasi di Kecamatan	Hasil pemeriksaan RDT dibandingkan dengan hasil pemeriksaan mikroskopis untuk mengetahui tingkat sensitivitas dan spesifisitasnya. Hasil penelitian mendapatkan tingkat sensitivitas RDT secara umum sebesar

	Barat / Ritung, Pijoh, & Bernadus./ 2018				Likupang Barat.	67%, spesifitas sebesar 97%, nilai duga positif sebesar 67%, dan nilai duga negatif sebesar 97%.
6.	<i>Comparative Assessment of Microscopy and Rapid Diagnostic Test (RDT) as Malaria Diagnostic Tools/ Oyeyemi, Akinwale, & Isaac./ 2015</i>	Membandingkan efektivitas dari RDT dan mikroskop dalam mendeteksi parasit malaria di daerah endemik malaria Nigeria antara kelompok populasi yang berbeda	<i>Cross Sectional Study</i>	Primer	Sampel didapatkan dari 251 pasien demam yang diarahkan ke laboratorium untuk skrining darah untuk parasit malaria di Ogunlade Rumah Sakit, Ijebu Ode, negara bagian Ogun	<i>standard</i> , RDT menunjukkan spesifisitas tinggi (87,1%) dan sensitivitas rendah (42,5%) dengan nilai prediksi positif dan prediksi negatif masing-masing sebesar 86,6 dan 43,5%.
7.	<i>Assessment of Clinical Diagnosis, Microscopy, Rapid Diagnostic Tests, and Polymerase Chain Reaction in the Diagnosis of Plasmodium falciparum in Nigeria/ Ojurongbe, et al./ 2013</i>	Membandingkan tiga metode diagnostik laboratorium (<i>thick film microscopy</i> (TFM), <i>rapid diagnostic test</i> (RDT), dan <i>polymerase chain reaction</i> (PCR)) untuk diagnosis <i>Plasmodium falciparum</i> di Nigeria	<i>Cross Sectional Study</i>	Primer	Sampel didapatkan dari 217 pasien positif demam malaria	Hasil pemeriksaan menunjukkan pemeriksaan dengan metode mikroskopis memiliki sensitivitas 77,2%, spesifisitas 72%, PPV 66,9%, dan NPV 81,1%, sedangkan RDT memiliki sensitivitas 62,3%, spesifisitas 87,4%, PPV 67,7%, dan NPV sebesar 84,5%.
8.	<i>The Comparison of Microscopic Method and Rapid Diagnostic Test in Detecting Plasmodium species/ Khorasad, Masoud, % Bitu./ 2014</i>	Mengetahui metode diagnosis cepat penyakit dan pengobatan pasien untuk mengidentifikasi faktor penyebab dan memutus siklus transmisi	<i>Retrospective Study</i>	Primer	Sampel darah diambil dari jari 178 pasien yang dicurigai menderita malaria	Hasil pemeriksaan ditemukan <i>plasmodium falciparum</i> sebanyak 5 sampel dan pemeriksaan RDT ditemukan <i>plasmodium falciparum</i> hasil penelitian menunjukkan malaria
9.	<i>Performance</i>	Mengevaluasi	<i>Retrospective</i>	Primer	Sebanyak	Dibandingkan

	<i>of two rapid diagnostic tests for malaria diagnosis at the China-Myanmar border area/Yan, et al./ 2013</i>	kinerja dua RDT yang umum digunakan untuk diagnosis malaria di daerah perbatasan China-Myanmar	<i>Study</i>		606 pasien dengan metode demam di mikroskopis yang perbatasan merupakan China-Myanmar metode <i>gold standard</i> , digunakan sensitivitas alat RDT adalah penelitian ini 88,6% untuk <i>P. falciparum</i> dengan spesifisitas 90,4%	
10.	Perbandingan Metode Mikroskopik dan <i>Rapid Diagnostic Test</i> Deteksi <i>Plasmodium</i> Penderita Malaria di Kota Ambon / Alydrus, Ka'bah, & Marlin./ 2020	Mendapatkan perbandingan hasil deteksi <i>Plasmodium</i> dengan metode pemeriksaan mikroskopik dan teknik <i>Rapid Diagnostic Test</i> (RDT)	Deskriptif Analitik Kuantitatif	Primer	Sebanyak 20 sampel didapatkan dari pasien demam di puskesmas Passo kota Ambon dalam kurun waktu penelitian dilaksanakan pada bulan November-Desember 2020.	Hasil yaitu 3 sampel positif dan 17 sampel negatif, dan memperoleh nilai sensitivitas sebesar 100%, spesifitas 100%. Pemeriksaan <i>Rapid Diagnostic Test</i> (RDT) menunjukkan efektifitas dan kecepatan dalam mendiagnosis malaria yang cukup baik, hampir sama dengan pemeriksaan mikroskopik yang menjadi <i>gold standard</i> .

PEMBAHASAN

Malaria merupakan penyakit akibat infeksi parasit yang disebabkan oleh infeksi *Plasmodium* yang menyerang eritrosit dan ditemukan dalam bentuk aseksual dalam darah (Daysema, Sarah, & Johnmmy, 2018). Diagnosis malaria ditegakkan dengan adanya gejala klinis, uji imunoserologis, dan ditemukannya *Plasmodium* dalam darah penderita dengan pemeriksaan laboratorium. Diagnosis malaria di Indonesia ditegakkan dengan pemeriksaan mikroskopik sediaan darah dan tes diagnosis cepat atau *rapid diagnostic test* (RDT) untuk mendeteksi *Plasmodium* di dalam tubuh. Penelitian ini berfokus pada deteksi *Plasmodium falciparum* pada penderita malaria. *Plasmodium falciparum* mengakibatkan malaria *falciparum* atau malaria *tertian maligna* atau malaria tropika. Penyakit ini dapat menyebabkan malaria berat (malaria serebral) yang dapat menyebabkan kematian akibat terjadinya komplikasi di dalam organ tubuh (WHO, 2012).

Pemeriksaan mikroskopik merupakan pemeriksaan *gold standar* dalam mendeteksi malaria. Pemeriksaan mikroskopik dilakukan dengan dua metode, yaitu pemeriksaan pada sediaan darah tebal dan sediaan darah tipis. Pemeriksaan mikroskopik dengan metode konvensional menggunakan pewarnaan giemsa untuk pewarnaan apusan darah dan diperiksa dibawah sinar mikroskop. Metode ini dapat secara langsung melihat jenis *Plasmodium* yang menginfeksi penderita demam malaria seperti *Plasmodium falciparum*. *Rapid diagnostic test* (RDT) adalah pemeriksaan laboratorium yang digunakan untuk mendiagnosis penyakit malaria berdasarkan deteksi antigen parasit yang ada di dalam darah dengan prinsip imunokromatografi

(Ritung, Pijoh, & Bernadus, 2018). Pemeriksaan ini digunakan sebagai pemeriksaan *screening* deteksi demam berdarah.

Nilai Sensitivitas dan Spesifisitas Metode *Rapid Diagnostic Test (RDT)* dan Pemeriksaan Mikroskopik Dalam Mendeteksi *Plasmodium Falciparum*

Sensitivitas adalah kemampuan untuk mengetahui individu mana yang menderita sakit dari seluruh populasi yang benar-benar sakit, sedangkan spesifisitas adalah kemampuan untuk mengetahui individu mana yang tidak menderita sakit dari mereka yang benar-benar tidak sakit. Sebuah metode atau pemeriksaan yang baik mempunyai sensitivitas dan spesifisitas tinggi yang menandakan validitasnya juga tinggi. Validitas suatu pemeriksaan didasarkan atas akurasi dalam mengidentifikasi individu yang sakit dan tidak sakit. Suatu pemeriksaan harus dibandingkan dengan sebuah pemeriksaan atau beberapa pemeriksaan yang menjadi *gold standard test*, yang menyatakan bahwa seseorang benar-benar sakit atau tidak sakit.

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan pemeriksaan mikroskopik masih menjadi *gold standard* untuk pemeriksaan penyakit malaria. Nilai sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan RDT didapatkan setelah membandingkan hasil pemeriksaan metode RDT dengan hasil pemeriksaan mikroskopik. Hal ini dilakukan pada penelitian Ayuningsih, Idham, & Jumari, (2018), yang menunjukkan hasil pemeriksaan secara mikroskopik ditemukan *P.falciparum* pada 4 sampel (13,3%) dan pemeriksaan RDT monotes® ditemukan *P.falciparum* juga pada 4 sampel (13,3%). Apabila dibandingkan dengan hasil pemeriksaan mikroskopik yang merupakan metode *gold standard* hasil uji dengan RDT monotes® mempunyai sensitivitas 100% dan spesifitas 100%, dimana tes ini menggunakan RDT dengan antibodi monoklonal yaitu *HRP-II (Histidine Rich Protein)* untuk *P. falciparum*.

Penelitian Daysema, Sarah, & Johnmmy (2018), didapatkan hasil pemeriksaan mikroskopik *P.falciparum* sebanyak 15 sampel sedangkan pada pemeriksaan RDT menggunakan merk Mono dengan 2 antibodi spesifik terhadap antigen P.f HRP-II (protein *P.falciparum*) dan pLDH (*Parasite lactale dehydrogenase*) didapatkan hasil negatif pada seluruh responden yang mengikuti pemeriksaan. Perbedaan interpretasi hasil ini dapat terjadi di karenakan RDT memiliki sensitivitas 90% dalam mendeteksi infeksi *P. falciparum* jika jumlah parasit >100/ul darah tetapi jika jumlah parasitnya <100/ul darah maka sensitivitas alat ini akan menurun. Pernyataan hasil penelitian tersebut juga didukung dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Fransisca, *et al* (2015) yang menunjukkan RDT memiliki sensitivitas 92% dan spesifisitas 96,6%, hal ini dipengaruhi oleh kepadatan jumlah parasit. Jika dibandingkan dengan pemeriksaan mikroskopik kepadatan parasit <100/ul akan meningkatkan kemungkinan RDT menghasilkan temuan negatif palsu.

Begitupun dengan penelitian Ritung, Pijoh, & Bernadus (2018) yang mendapatkan hasil penelitian sensitivitas dari RDT berada di angka 67% kemungkinan dikarenakan kesalahan dalam diagnosis dan faktor daerah endemis, sedangkan spesifitas didapatkan hasil 97% bisa disebabkan oleh beberapa hal seperti kesalahan dalam pembacaan mikroskopik yang membutuhkan ketelitian yang tinggi atau jumlah parasit malaria yang rendah. Penelitian Rakhman, Istiana., & Nelly (2013) juga menggunakan pemeriksaan mikroskopik sebagai *gold standard* pemeriksaan laboratorium malaria dengan adanya temuan parasit pada pemeriksaan mikroskopik berupa apusan darah tebal dan tipis. Pemeriksaan RDT memiliki nilai sensitivitas 98%, spesifisitas 100%, nilai duga positif 100% dan nilai duga negatif 98% dibandingkan dengan pemeriksaan mikroskopik. Setelah dilakukan uji statistik *McNemar* didapatkan tidak adanya perbedaan berarti ($p > 0,05$) antara pemeriksaan mikroskopik dengan pemeriksaan RDT. Hasil analisis tersebut menunjukkan tidak terdapat perbedaan efektifitas pemeriksaan RDT dan mikroskopik pada penderita malaria klinis di Kecamatan Jaro. Penelitian perbandingan sensitivitas dan spesifisitas metode mikroskopik dan RDT juga dilakukan Oyeyemi, Akinwale, & Isaac (2015) dan menunjukkan hasil prevalensi malaria yang

diperoleh melalui mikroskop (66,8%) secara signifikan lebih tinggi dari RDT (36,8%) ($p < 0,05$). Mempertimbangkan pemeriksaan mikroskopik sebagai *gold standard*, pemeriksaan RDT menunjukkan spesifisitas tinggi (87,1%) dan sensitivitas rendah (42,5%) dengan nilai prediksi positif dan prediksi negatif masing-masing 86,6 dan 43,5%. Sensitivitas RDT meningkat secara signifikan seiring dengan peningkatan parasitemia *P. falciparum* ($p < 0,0001$).

Penelitian lain dilakukan oleh Ojurongbe, *et al* (2013) dan menunjukkan pemeriksaan mikroskopik memiliki sensitivitas 77,2% dan spesifisitas 72%, sedangkan RDT memiliki sensitivitas 62,3% dan spesifisitas 87,4%. Mikroskopik tetap menjadi standar emas untuk diagnosis malaria; itu lebih murah dibandingkan dengan metode laboratorium lainnya tetapi memiliki sensitivitas rendah. Ini membutuhkan ahli mikroskop yang terlatih dan ketika ini tidak ada hasilnya tidak akan dapat direproduksi, akan ada sensitivitas variabel dan tingkat positif palsu yang sangat tinggi. Penelitian ini pemeriksaan mikroskopis rutin apusan darah giemsa dianggap sebagai *gold standard* untuk diagnosis malaria memiliki sensitivitas 77,2% dan mampu mendeteksi lebih banyak parasit daripada RDT (sensitivitas 62,3%). Meskipun spesifisitas mikroskopik (72%) tidak setinggi RDT (87,4%) pemeriksaan mikroskopik memiliki kepekaan yang tinggi kemungkinan untuk menilai kuantifikasi atau jumlah parasitemia. Deteksi parasit bergantung pada banyak faktor antara lain jumlah darah yang diproses dan kompetensi ahli dalam menggunakan mikroskop, dan pemeriksaan dengan mikroskop akan mengalami keterbatasan ketika tingkat parasit sangat rendah atau ketika morfologi parasit berubah.

Penelitian Yan, *et al.* (2013), dibandingkan dengan metode mikroskopik yang merupakan metode *gold standard*, sensitivitas alat RDT adalah 88,6% untuk *P. falciparum* dengan spesifisitas 90,4%. Khorasad, Masoud, & Bitra (2014) mendapatkan hasil penelitian secara mikroskopik ditemukan *P.falciparum* sebanyak 5 sampel dan pemeriksaan RDT ditemukan *P.falciparum* sebanyak 5 sampel. Hasil penelitian menunjukkan pemeriksaan RDT memiliki nilai sensitivitas 100% dan nilai spesifisitas 100% dibandingkan dengan pemeriksaan mikroskopik yang dijadikan sebagai pemeriksaan *gold standard* dalam pemeriksaan malaria. Organisasi kesehatan dunia menunjukkan bahwa jika jumlah parasit sekitar 100/ul darah, sensitivitas RDT dapat serupa dengan metode mikroskopis. Mengenai *P. falciparum*, jika jumlah parasit lebih dari 100/ul darah, sensitivitas PLDH dan PfHRP-2 akan lebih dari 95%. Investigasi spesifisitas kedua metode tersebut oleh WHO pada tahun 2000 mengungkapkan bahwa RDT memiliki spesifisitas 100% dalam mendiagnosis *P. falciparum*.

Hasil penelitian serupa juga didapatkan pada penelitian Alydrus, Ka'bah, & Marlin (2020) dengan hasil penelitian yaitu 3 sampel positif dan 17 sampel negatif, dan memperoleh nilai sensitivitas sebesar 100%, spesifitas 100%. Pemeriksaan RDT menunjukkan efektifitas dan kecepatan dalam mendiagnosis malaria yang cukup baik, hampir sama dengan pemeriksaan mikroskopik yang menjadi *gold standard*.

Perbandingan Efektivitas Metode *Rapid Diagnostic Test* (RDT) dengan Pemeriksaan Mikroskopik Dalam Mendeteksi *Plasmodium Falciparum*

Penggunaan mikroskop dalam diagnosis infeksi malaria pada populasi dewasa yang terdiri dari wanita hamil dapat menimbulkan beberapa tantangan karena sekuestrasi parasit plasenta sehingga mengurangi sensitivitas mikroskop. Pemeriksaan mikroskopik tetap menjadi *gold standard* untuk diagnosis malaria tetapi membutuhkan seseorang yang ahli dalam menggunakan mikroskop serta terlatih sehingga tidak akan ada hasil pemeriksaan sampel dengan tingkat positif palsu yang tinggi. Kelebihan pemeriksaan mikroskopik ialah dapat menghitung jumlah kepadatan parasit dan dapat melihat bentuk parasit yang utuh dan morfologinya sempurna serta dapat menentukan jenis *Plasmodium*, stadium *Plasmodium* dan kepadatan parasit. Kepadatan parasit dapat membantu dalam menentukan prognosis dan pemeriksaan berkelanjutan dapat membantu dalam menentukan respon parasit terhadap terapi.

Pemeriksaan *Rapid Diagnostic Test* (RDT) merupakan alat yang mendeteksi antigen malaria pada sampel darah yang sedikit dengan metode tes imunokromatografi berdasarkan pada terikatnya antigen parasit dari darah perifer menggunakan antibodi monoklonal atau terhadap poliklonal antigen parasit. Setiap antigen parasit digunakan 2 set antibodi monoklonal dan poliklonal. Pemeriksaan ini sampel darah melintasi permukaan membran nitroselulosa melalui aksi kapiler. Antibodi penangkap yang berada pada membran nitroselulosa bertugas mengekstrak dan mengikat antigen parasit dari sampel, apabila ada antigen target di sampel maka akan terbentuk kompleks antigen antibodi. Kompleks ini akan berpindah ke atas *strip* dan dibaca oleh predeposit antibodi yang spesifik terhadap antigen target ketika larutan penyangga ditambahkan sehingga garis warna terbentuk sebagai bentuk dari terbentuknya kompleks antigen antibodi.

Ada beberapa antigen malaria yang dapat digunakan sebagai sasaran (target) pemeriksaan RDT, yaitu *Histidine Rich Protein 2* (HRP- 2), *Parasite Lactate Dehydrogenase* (*p*-LDH), dan *Plasmodium aldolase*. HRP-2 adalah protein larut air yang dihasilkan pada tahap aseksual dan gametosit *Plasmodium falciparum* dan diekspresikan di membran sel eritrosit. HRP-2 banyak dihasilkan oleh *P. falciparum*, sehingga merupakan target antigen utama dalam membuat uji diagnostik cepat malaria. *pLDH* adalah enzim glikolitik di *Plasmodium sp*, yang dihasilkan pada tahap seksual dan aseksual parasit. Prinsip RDT adalah menangkap target antigen yang diproduksi oleh *Plasmodium falciparum* (HRP-2) dan *Plasmodium vivax* (*pLDH*) dalam darah penderita, dengan antibodi klon tunggal spesifik (anti-HRP-2, anti-*pLDH* dan kontrol), yang ditempelkan pada kertas *nitrocellulose*. Apabila darah penderita mengandung HRP-2 dan atau mengandung *pLDH*, antigen tersebut akan ditangkap oleh *anti-HRP-2* atau *anti-pLDH* pada kertas *nitrocellulose*, sehingga pada hasil positif akan menimbulkan warna merah pada kertas *nitrocellulose* (Rakhman, Istiana, & Nelly, 2013).

RDT dapat dilakukan dengan cepat sekitar 3 sampai 8 menit, dibandingkan dengan pemeriksaan mikroskopik yang memerlukan rata-rata waktu sekitar 13 sampai 60 menit, pemeriksaan RDT tidak memerlukan analisis yang terlatih serta prosedur diagnosis sederhana dan mudah penyimpulan. Pemeriksaan RDT relatif sederhana dalam melakukan pemeriksaan malaria, tetapi RDT mempunyai kelemahan yaitu tidak dapat mendeteksi kepadatan parasit yang rendah. RDT hanya dapat membaca kehadiran parasit sebesar 40- 100 parasit per mikroliter darah sedangkan pemeriksaan mikroskopik dapat membaca kehadiran parasit di dalam darah sampai 5-10 parasit per mikroliter darah. Kelebihan pada pemeriksaan mikroskopik yaitu pemeriksaan ini dapat digunakan memberikan informasi ada tidaknya parasit malaria, menentukan spesiesnya dan stadium dari plasmodium tersebut serta kepadatan parasitemia (Alydrus, Ka'bah, & Marlin, 2020).

Hasil penelitian Ritung (2018), melaporkan nilai sensitivitas RDT 67%. Hal ini dikarenakan sensitivitas RDT dipengaruhi oleh kepadatan parasit. Pada kepadatan parasit yang rendah, sensitivitas RDT menjadi berkurang (<500 parasit/ml). Pada dasarnya kelemahan RDT dapat diantisipasi dengan cara mengikuti petunjuk penyimpanan dan penggunaan alat sesuai dengan anjuran. Keakuratan hasil positif yang didapat dari pemeriksaan RDT sebesar 97% dipengaruhi antara lain karena daerah yang endemis. Oleh sebab itu setelah dilakukan pemeriksaan RDT dilanjutkan dengan pemeriksaan mikroskopik agar dapat mengetahui 100% dengan pasti pasien tersebut didiagnosis malaria, sehingga dapat sembuh secara total dan dapat membantu menekan angka rekurensi.

RDT adalah antigen *capture test* yang telah terbukti mampu mendeteksi >100 parasit/L (0,002% parasitemia) dan memberikan hasil yang relatif cepat. Mereka tersedia secara komersial dalam bentuk kit dan kemudahan pelaksanaan prosedur tidak memerlukan pelatihan ekstensif, peralatan, atau kesulitan dalam interpretasi hasil. Kelemahan utama adalah spesifitasnya karena antigen parasit dapat bertahan dalam darah pasien setelah pembersihan parasit dengan kemoterapi sehingga menghasilkan positif palsu. Kelemahan RDT dapat

diantisipasi dengan cara mengikuti petunjuk penyimpanan dan penggunaan alat sesuai dengan anjuran. Keakuratan hasil positif yang didapat dari pemeriksaan RDT dipengaruhi karena daerah yang endemis. Sehingga setelah dilakukan pemeriksaan RDT dilanjutkan dengan pemeriksaan mikroskopik agar dapat mengetahui 100% dengan pasti pasien tersebut terdiagnosis malaria, sehingga dapat sembuh secara total dan dapat membantu menekan angka rekurensi.

KESIMPULAN

Berdasarkan pembahasan dapat disimpulkan bahwa: Nilai sensitivitas metode mikroskopik antara 77,2%-100% sedangkan pada metode RDT memiliki rentang nilai sensitivitas dibawah metode mikroskopik yaitu 42,5%-100%. Nilai spesifisitas metode mikroskopik antara 72%-100% dan nilai spesifisitas metode RDT yaitu 87,1%-100%. Meskipun spesifisitas mikroskopik tidak setinggi RDT pemeriksaan mikroskopik memiliki kepekaan yang tinggi kemungkinan untuk menilai kuantifikasi atau jumlah parasitemia. Hal ini juga bergantung pada banyak faktor antara lain jumlah darah yang diproses dan kompetensi ahli dalam menggunakan mikroskop yang mempengaruhi nilai spesifisitas metode mikroskopik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti menyampaikan terima kasih atas dukungan, inspirasi dan bantuan kepada semua pihak dalam membantu peneliti menyelesaikan penelitian ini, termasuk pada peserta yang telah bersedia berpartisipasi dalam penelitian hingga selesai.

DAFTAR PUSTAKA

- Abanyie, F. A., Arguin, P.M., & Gutman, J. (2011). State of malaria diagnostic testing at clinical laboratories in the united states, 2010: a nationwide survey. *Malaria Journal*. Vol. 10: 340.
- Alydrus, N.L., Ka'bah, & Marlin. (2020). Perbandingan Metode Mikroskopik dan *Rapid Diagnostic Test* Deteksi *Plasmodium* Penderita Malaria di Kota Ambon. *J-HEST Journal*. Vol.3 (1).
- Atikoh, I. (2015). *Faktor yang berhubungan dengan kejadian malaria di desa Selakambang Kecamatan Kaligondang Kabupaten Purbalingga tahun 2014*. Jakarta: UIN.
- Ayuningsih, R.A., Idham, H., & Jumari, U. (2018). Perbandingan Hasil Diagnosa Malaria Metode *Rapid Diagnostic Test* (RDT) dengan Mikroskopis di Puskesmas Meninting NTB. *Media of Medical Laboratory Science*. Vol. 2 (2).
- Bartoloni, A., & Zammarchi, L. (2012). Clinical aspects of uncomplicated and severe malaria. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. Vol: 4(1).
- Daysema, S.D., Sarah, M.W., & Johnmmy, R. (2018). Gambaran prevalensi malaria pada anak SD YAPIS 2 di Desa Maro Kecamatan Merauke Kabupaten Merauke Papua. *Jurnal e-Clinic*. Vol. 4 (1).
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. (2012). Riset Kesehatan Dasar 2010. Diakses pada: <http://www.riskesdas.litbang.depkes.go.id>. Diunduh pada tanggal 7 April 2012.
- Dinkes NTT. (2015). *Profil Kesehatan Provinsi Nusa Tenggara Timur Tahun 2015*. Kupang: Dinas Kesehatan Nusa Tenggara Timur.
- Fransisca, L., Josef, H.K., Tri, B.T.S., Boni, S., Supriyanto., *et al.*, (2015). Comparison of rapid diagnostic test Plasmotec Malaria-3, microscopy, and quantitative real-time PCR for diagnoses of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* infections in Mimika Regency Papua Indonesia. *Malaria Journal*. Vol: 1 (1).
- Gillet. (2011). *Malaria rapid diagnostic kits: quality of packaging, design and labelling of*

- boxes and components and readability and accuracy of information inserts. Malaria Journal. Vol. 10:39.*
- Harijanto, P. N., Nugroho, A., & Gunawan, C. (2009). *Malaria dari Molekular ke Klinis (2nd ed)*. Jakarta: EGC.
- Harijanto, P. N. (2008). *Malaria in: Harijanto PN, editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid III*. Jakarta: Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Jubilee (2019). *Google Cendikia*. Jakarta: PT Elex Media
- Kemkes, RI. (2016). *Malaria. Jakarta: Infodatin Pusat Data Dan Informasi Kementerian Kesehatan RI*.
- Khorasad, A.S., Masoud, S., & Bitar, R. (2014). The Comparison of Microscopic Method and Rapid Diagnostic Test in Detecting *Plasmodium* species. *Int Journal Infect. Vol: 1 (3)*.
- Langi, E.T., Janno, B.B.B., & Greta, J.P.W. (2016). Perbandingan deteksi *Plasmodium falciparum* dengan metode pemeriksaan mikroskopik dan teknik *real-time polymerase chain reaction*. *Jurnal e-Biomedik. Vol. 4 (1)*.
- Ninfa, A. J., Ballou, D. P., & Benore, M. (2010). *Fundamental laboratory approaches for biochemistry and biotechnology. 2nd Ed. Hoboken*. New Jersey: John Willey and Sons.
- Makiah, H. (2017). Perbedaan Efektifitas Metode Mikroskopis dan Metode Rapid Diagnostic Test Terhadap Penegakan Diagnosis Malaria di Puskesmas Sambaliung. *Mahakam Medical Laboratory Technology Journal. Vol. 11(2): 91–103*.
- Malasari, R. (2013). *Parasitologi Kedokteran*. Jakarta: Badan Penerbit FK UI. Margono, S. S., & Hadidjaja, P. (2011). *Dasar parasitologi klinik. Edisi ke-1*. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Mayasari, R. (2016). Faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian malaria di Indonesia (analisis lanjutan Riskesdas 2013). *Buletin Penelitian Kesehatan. Vol: 44 (1)*.
- Mtove, G., Amos, B., & Mrema, H. (2011). Treatment guided dy rapid diagnostic tests for malaria in Tanzanian children: safety and alternative bacterial diagnoses. *Malaria Journal. Vol.10: 290*.
- Ndaru. (2012). *Pembuatan Pewarnaan Sediaan Darah*. Yogyakarta: Pelatihan Penyelenggaraan Mikroskopis Kulon Progo.
- Ojurongbe, O., Olunike, O.A., Sunday, S.T., Oyebode. A.T.A., Olugbenga, A.O., *et al.*, (2013). Assessment of Clinical Diagnosis, Microscopy, Rapid Diagnostic Tests, and Polymerase Chain Reaction in the Diagnosis of *Plasmodium falciparum* in Nigeria. *Malaria Search and Treatment Journal. Vol: 3 (1)*.
- Oyeyemi, O.T., Akinwale, F.O., & Isaac. O.O. (2015). Comparative Assessment of Microscopy and Rapid Diagnostic Test (RDT) as Malaria Diagnostic Tools. *Journal of Parasitology. Vol: 2 (1)*.
- Permenkes RI. (2015). Tentang pedoman tata laksana malaria.
- P2PL. (2011). *Pedoman teknis pemeriksaan parasit malaria*. Jakarta: Kemkes RI.
- Rahmad, A., & Purnomo, (2011). *Atlas Diagnostik Malaria*. Jakarta: Interna Publishing.
- Rakhman, M.U., Istiana., & Nelly, A.A. (2013). Perbandingan Efektifitas Rapid Diagnostic Test (RDT) dengan Pemeriksaan Mikroskop pada Penderita Malaria Klinis. *Jurnal Berkala Kedokteran. Vol: 9 (1)*.
- Ritung, N., Pijoh, V. D., & Bernadus, J. B. B. (2018). Perbandingan Efektifitas Rapid Diagnostic Test (RDT) dengan pemeriksaan Mikroskop pada Penderita Malaria Klinis di Puskesmas Mubune Kecamatan Likupang Barat. *ejournal-Bm. Vol. 6 (2):84–9*.
- Sardjono., Teguh., & Wahju. (2019). *Kupas Bahas Ringka Tentang Malaria*. Malang: Universitas Brawijaya Press.
- Setiawati, S., Alwi, I., Sudoyo, A., Simadibrata, M., Setiohadi, B., Syam, A., *et al.*, (2014). *Ilmu Penyakit Dalam jilid 1 (6th ed)*. Jakarta: Interna Publishing.

- Setiati, S. (2015). *Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi 5-6*. Jakarta: Interna Publishing.
- Siahaan, L. (2011). Perbandingan rapid diagnostic test (RDT) dan pemeriksaan mikroskopik pada diagnosa malaria di daerah endemis malaria. *Kesmas*. Vol: 5(6): 250-3.
- Smith, R. (2014). The Plasmodium Bottleneck: malaria parasite losses in the mosquito vector. *Mbalthimore: Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. Vol. 109 (5).
- Soedarto. (2011). *Malaria: referensi mutakhir epidemiologi global plasmodium-Anopheles penatalaksanaan penderita malaria*. Jakarta: Sagung seto.
- Sucipto, C. D. (2015). *Manual Lengkap Malaria*. Yogyakarta: Gosyen Publishing.
- Sudoyo, A. W, Setiyohadi, B., Alwi, I., Simadibrata, M., Setiati, S. (2009). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid 3. Ed Ke-4*. Jakarta: Interna Publishing. Hal: 2813-2825.
- Sumiarti., Lestari, W., Handayani, S., et al., (2013). *Riset Kesehatan Dasar Dalam Angka Provinsi Sulawesi Utara*. Jakarta: Lembaga Penerbitan Badan Litbangkes.
- Sutanto, I., Ismid, I. S., Sjarifuddin, P. K., et al., (2008). *Parasitologi kedokteran. Edisi ke-4*. Jakarta: Balai Penerbit FK UI.
- Sutanto, I., & Pribadi, W. (2008). *Parasit Malaria. In: Sutanto I, Ismid Is, Sjarifuddin Pk, Sungkar S. Buku Ajar Parasitologi Kedokteran. Edisi 4*. Jakarta: FK UI.
- Surontou, Y. (2013). *Ilmu Malaria Klinik*. Jakarta: EGC.
- Tooy, J., Bernadus, A., & Sorisi. (2016). Deteksi *Plasmodium falciparum* dengan menggunakan metode *Real-Time Polymerase Chain Reaction* di daerah Likupang dan Bitung. *Jurnal e-Biomedik*. Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado.
- White, N. J., Pukrittayakamee, S., Hien, T. T., et al., (2014). Malaria. *Lancet journal*. Vol. 383: 723–35.
- Widoyono. (2011). *Penyakit Tropis : Epidemiologi, Penularan, Pencegahan, dan Pemberantasannya Edisi 2*. Jakarta: Erlangga.
- World Health Organization. (2012). *Disease surveillance for malaria elimination*. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. (2016). *World Malaria Report 2016*.
- Wowor, M.F., Olive, A.W., Hedison, P., et al., (2019). Sensitivitas dan spesifisitas *Rapid Diagnostic test* malaria sebagai diagnostik laboratorium malaria di RSUD Noongan. *Jurnal Kedokteran Klinik*. Vol. 3 (2).
- Yan, J., Nana, L., Xu, W., Peipei, L., Zhenjun, Z., et al., (2013). *Performance of two rapid diagnostic tests for malaria diagnosis at the China-Myanmar border area*. *Malaria Journal*. Vol: 12 (73).