

**ANALISIS HUBUNGAN KEPADATAN PARASIT *Plasmodium vivax*
DENGAN TEKANAN DARAH PADA PASIEN MALARIA
PUSKESMAS HANURA TAHUN 2025**

(Skripsi)

Oleh

DZAKWAN NADIR AKBAR

2218011109



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

**ANALISIS HUBUNGAN KEPADATAN PARASIT *Plasmodium vivax*
DENGAN TEKANAN DARAH PADA PASIEN MALARIA
PUSKESMAS HANURA TAHUN 2025**

Oleh

DZAKWAN NADIR AKBAR

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA KEDOKTERAN**

Pada

**Program Studi Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

Judul Skripsi

: **ANALISIS HUBUNGAN KEPADATAN
PARASIT *Plasmodium vivax* DENGAN
TEKANAN DARAH PADA PASIEN
MALARIA PUSKESMAS HANURA TAHUN
2025**

Nama Mahasiswa

: **Dzakwan Nadir Akbar**

No. Pokok Mahasiswa

: 2218011109

Program Studi

: Pendidikan Dokter

Fakultas

: Kedokteran



1. Komisi Pembimbing

dr. Hanna Mutiara, M.Kes.,Sp.ParK.
NIP 19820715 200812 2 004

dr. M Yogie Fadli, S.Ked., Sp.U
NIP 231806930702101

2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc
NIP 19760120-200312 2 001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

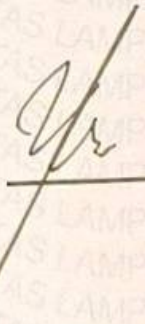
Ketua

: **dr. Hanna Mutiara, M.Kes., Sp.Park.**



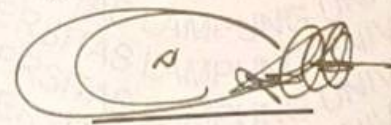
Sekretaris

: **dr. M Yogie Fadli, S.Ked., Sp.U., FICS**



Penguji

Bukan Pembimbing : **dr. Novita Carolia, S.Ked., M.Sc.**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.
NIP 19760120 200312 2 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: **22 Desember 2025**

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Dzakwan Nadir Akbar

NPM : 2218011109

Program Studi : Pendidikan Dokter

Judul Skripsi : ANALISIS HUBUNGAN KEPADATAN PARASIT *Plasmodium vivax* DENGAN TEKanan DARAH PADA PASIEN MALARIA PUSKESMAS HANURA TAHUN 2025

Dengan ini menyatakan bahwa karya ilmiah Skripsi ini merupakan **HASIL KARYA SAYA SENDIRI**. Apabila di kemudian hari terbukti adanya plagiarisme dan kecurangan dalam karya ilmiah ini, maka saya bersedia diberi sanksi.

Bandar Lampung, 22 Desember 2025

Mahasiswa,


Dzakwan Nadir Akbar

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Jakarta pada tanggal 5 Februari 2004, sebagai anak pertama dari dua bersaudara, dari pasangan Bapak Ahmad Syakib, SSt.FT., M.K.M., Ftr. dan Ibu Yuliati, S.KM., M.K.M.

Jenjang pendidikan penulis dimulai dari Taman Kanak-Kanak (TK) Al-Ikhlas Jakarta pada tahun 2008, kemudian melanjutkan ke Sekolah Dasar Negeri (SDN) Cibubur 04 Jakarta dan lulus pada tahun 2016. Pendidikan selanjutnya ditempuh di Sekolah Menengah Pertama Negeri (SMPN) 9 Jakarta dan lulus pada tahun 2019, serta Sekolah Menengah Atas Negeri (SMAN) 99 Jakarta dan lulus pada tahun 2022.

Penulis diterima sebagai mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung pada tahun 2022 melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN).

Selama menjalani pendidikan sebagai mahasiswa kedokteran, penulis aktif dalam berbagai kegiatan organisasi dan akademik. Penulis pernah menjabat sebagai Wakil Ketua Lunar *Medical Research Community*, menjadi anggota SCORE CIMSA FK Unila, serta dipercaya sebagai Asisten Dosen Patologi Klinik.

“No Human is Limited ”

– Eliud Kipchoge

SANWACANA

Alhamdulillahirrabilalamin puji syukur senantiasa Penulis panjatkan kepada Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya Penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi dengan judul “ANALISIS HUBUNGAN KEPADATAN PARASIT *Plasmodium vivax* DENGAN TEKANAN DARAH PADA PASIEN MALARIA PUSKESMAS HANURA TAHUN 2025” disusun sebagai pemenuh syarat guna mencapai gelar sarjana di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bimbingan, masukan, bantuan, kritik, dan saran dari berbagai pihak. Dengan ini penulis ingin menyampaikan ucapan rasa terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp.PA., selaku Ketua Jurusan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
4. dr. Intanri Kurniati, Sp.PK., selaku Kepala Program Studi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
5. dr. Hanna Mutiara, M.Kes.,Sp.ParK. selaku Pembimbing Pertama atas kesabaran dan kesediannya untuk meluangkan waktu membimbing, memberikan ilmu, dukungan, dan perhatian kepada penulis selama penyusunan skripsi ini;
6. dr. M. Yogie Fadli, S.Ked., Sp.U. selaku Pembimbing Kedua atas kesabaran dan kesediannya untuk meluangkan waktu membimbing, memberikan ilmu, dukungan, dan perhatian kepada penulis selama penyusunan skripsi ini;

7. dr. Novita Carolia, S.Ked., M.Sc. selaku dosen Pembahas atas kesabaran dan kesediannya untuk meluangkan waktu membimbing, memberikan ilmu, dukungan, dan perhatian kepada penulis selama penyusunan skripsi ini;
8. dr. Adityo Wibowo, S.Ked., Sp.P. selaku Pembimbing Akademik atas kesabaran dan kesediannya untuk meluangkan waktu membimbing, memberikan ilmu, dukungan, dan perhatian kepada penulis selama menempuh pendidikan S1;
9. Keluarga Puskesmas Hanura. Terima kasih atas kesempatan, bimbingan, serta arahan yang telah diberikan kepada Penulis selama menjalani kegiatan di Puskesmas Hanura, sehingga Penulis memperoleh banyak pengalaman berharga, pengetahuan, serta pembelajaran
10. Keluarga Dosen Departemen Patologi Klinik FK Unila, dr. Intanri Kurniati, Sp.PK., dr. Putu Ristyaning Ayu S., M.Kes., Sp.PK(K)., dr. Risti Graharti, M.Ling., dan Novi Nurhayati, A.Md.A.K. Terima kasih telah membimbing Penulis selama menjadi asisten dosen patologi klinik dan memberikan banyak pengalaman serta ilmu baru bagi penulis;
11. Segenap jajaran dosen dan civitas Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas segala bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama perkuliahan;
12. Ahmad Syakib, SSt.FT., M.K.M., Ftr. dan Ibu Yuliati, S.KM., M.K.M. selaku kedua orang tua penulis yang tidak pernah berhenti memberikan doa, dukungan, cinta kasih, dan pengorbanan tanpa batas;
13. Maryati dan Asmudin selaku nenek dan kakek penulis yang tidak pernah berhenti memberikan doa, dukungan, cinta kasih, dan pengorbanan tanpa batas;
14. Zahrah Muthmainah selaku saudara kandung penulis yang telah memberikan dukungan, kebersamaan, dan semangat selama proses penyusunan karya ini;
15. Keluarga “Maktab Bakhutmah”, yaitu Timothy, Frans, Wildan, Rafky, Evan, Nashwa, Rahul, Amar, Arza, Rijal, Fadil, dan Komang yang selalu menjadi sumber tawa, semangat, dan dukungan dalam setiap perjalanan hingga karya ini dapat terselesaikan;

16. Keluarga “DPA EP1TEL”, yaitu adin Dustin, Yunda Anin, Timi, Vania, , Kafir, Anu, Nifa, Nazwa, Laras, Tia, Karin, Yessa, dan Ressa. Terima kasih atas dukungan, bantuan, kebersamaan dan terima kasih sudah menjadi keluarga pertama Penulis di FK Unila;
17. Keluarga “Orbitz”, yaitu Timi, Evan, Frans, Wildan, Kiki, Amar, Shiba, Rahul, Komang, Vania, Lala, dan Nashwa. Terima kasih sudah menemani penulis dalam proses pembelajaran;
18. Keluarga “Asisten Dosen Patologi Klinik FK UNILA angkatan 2022”, Terima kasih atas semua kebersamaan, canda tawa, rapat, dan banyak hal yang kita lakukan bersama di Lab Patologi Klinik
19. Seluruh teman-teman “Troponin-Tropomyosin” FK UNILA angkatan 2022 yang telah memberikan dukungan, kebersamaan, dan semangat selama proses pembelajaran dan penyusunan karya ini, sehingga menjadi perjalanan yang penuh makna dan kekuatan.;
20. Keluarga “Gurita 23”, yaitu Yusuf, Abdi, Raka, Riki, Fajar, Yerikho, Rayhan, dan Sadham atas kebersamaan, dukungan, dan semangat yang selalu diberikan;
21. Keluarga “Mantap-Mantap”, yaitu Sulthan, Krisna, Dimas, Rafael, dan Nathan. Terima kasih atas kebersamaan, dukungan, dan semangat yang selalu diberikan;
22. Keluarga “Bismillah” Nayla, Kinaya, Thalita, dan Raka. Terima kasih atas dukungan, semangat, serta menjadi bagian penting dalam perjalanan penulis hingga saat ini.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak ketidaksempurnaan dalam penulisan skripsi ini. Oleh karena itu, Penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberi kebermanfaatan bagi para pembacanya.

Bandar Lampung, Januari 2025

Penulis

Dzakwan Nadir Akbar

ABSTRACT

ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN *Plasmodium vivax* PARASITE DENSITY AND BLOOD PRESSURE AMONG MALARIA PATIENTS AT HANURA PUBLIC HEALTH CENTER IN 2025

By

DZAKWAN NADIR AKBAR

Background: Malaria caused by *Plasmodium vivax* remains a public health concern in endemic areas, including Hanura Public Health Center. Infection may affect blood pressure through inflammation, hemolysis, and endothelial dysfunction, yet the association between parasite density and blood pressure remains unclear.

Methods: This analytical observational cross-sectional study was conducted from September to November 2025 at the Hanura Public Health Center. The study included 86 *Plasmodium vivax* malaria patients meeting the inclusion and exclusion criteria. Parasite density was assessed using microscopic examination of thick blood smears, and blood pressure was measured with a sphygmomanometer. Data were analyzed using univariate analysis and Pearson or Spearman correlation tests based on normality results.

Results: This study included 86 patients with *Plasmodium vivax* malaria. Parasite density ranged from 132 to 24,421 parasites/ μ L. Mean systolic and diastolic blood pressures were 111.67 ± 10.86 mmHg and 77.72 ± 10.51 mmHg, respectively. Pearson correlation showed a significant positive but weak association between parasite density and systolic ($r = 0.248$; $p = 0.021$) and diastolic blood pressure ($r = 0.284$; $p = 0.008$).

Conclusion: There is a statistically significant relationship between *Plasmodium vivax* parasite density and both systolic and diastolic blood pressure among malaria patients at the Hanura Public Health Center. Nevertheless, the weak correlation coefficients indicate that the observed relationships are not strong.

Keywords: *Plasmodium vivax*, Parasite Density, Blood Pressure, Correlation, Malaria.

ABSTRAK

ANALISIS HUBUNGAN KEPADATAN PARASIT *Plasmodium vivax* DENGAN TEKANAN DARAH PADA PASIEN MALARIA PUSKESMAS HANURA TAHUN 2025

Oleh

DZAKWAN NADIR AKBAR

Latar Belakang: Malaria yang disebabkan oleh *Plasmodium vivax* masih menjadi masalah kesehatan masyarakat di daerah endemis, termasuk wilayah kerja Puskesmas Hanura. Infeksi *Plasmodium vivax* dapat memengaruhi tekanan darah melalui mekanisme inflamasi, hemolisis, dan disfungsi endotel. Namun, hubungan antara kepadatan parasit dan tekanan darah masih belum jelas.

Metode: Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan desain potong lintang yang dilakukan pada September sampai November 2025 di Puskesmas Hanura. Subjek penelitian berjumlah 86 pasien malaria *Plasmodium vivax* yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kepadatan parasit dinilai melalui pemeriksaan mikroskopis sediaan darah tebal, sedangkan tekanan darah diukur menggunakan sfigmomanometer. Analisis data dilakukan secara univariat dan bivariat menggunakan uji korelasi Pearson atau Spearman berdasarkan hasil uji normalitas.

Hasil: Penelitian ini melibatkan 86 pasien malaria *Plasmodium vivax*. Kepadatan parasit berkisar antara 132 hingga 24.421 parasit/ μ L darah. Rerata tekanan darah sistolik dan diastolik masing-masing adalah $111,67 \pm 10,86$ mmHg dan $77,72 \pm 10,51$ mmHg. Uji korelasi Pearson menunjukkan hubungan positif yang bermakna secara statistik, namun lemah, antara kepadatan parasit dengan tekanan darah sistolik ($r = 0,248$; $p = 0,021$) dan diastolik ($r = 0,284$; $p = 0,008$).

Kesimpulan: Terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara kepadatan parasit *Plasmodium vivax* dengan tekanan darah sistolik dan diastolik pada pasien malaria di Puskesmas Hanura. Namun, nilai koefisien korelasi yang lemah menunjukkan bahwa hubungan tersebut tidak kuat.

Kata kunci: *Plasmodium vivax*, Kepadatan Parasit, Tekanan Darah, Korelasi, Malaria.

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR GAMBAR	iv
DAFTAR TABEL	v
DAFTAR LAMPIRAN	vi
BAB I	1
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti	5
1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat	5
1.4.3 Manfaat Bagi Institusi	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Malaria	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Klasifikasi	6
2.1.3 Faktor Risiko	11
2.1.4 Manifestasi Klinis	16
2.1.5 Patogenesis	17
2.2 Plasmodium Vivax	19
2.2.1 Morfologi	19
2.2.2 Siklus Hidup	21
2.3 Kepadatan Parasit	23
2.3.1 Definisi	23
2.3.2 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kepadatan Parasit	24
2.3.3 Hubungan Kepadatan Parasit terhadap Patofisiologis Malaria	25

2.3.4 Cara Menghitung Nilai Kepadatan Parasit <i>Plasmodium vivax</i>	26
2.4 Sistem Kardiovaskular	27
2.4.1 Anatomi	27
2.4.2 Fisiologi	29
2.5 Tekanan Darah	32
2.5.1 Definisi	32
2.5.2 Regulasi	33
2.5.3 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Tekanan Darah	36
2.5.4 Pengukuran Tekanan Darah	40
2.6 Hubungan Malaria dengan Perubahan Kardiovaskular	41
2.6.1 Respons Inflamasi Sistemik	41
2.6.2 Hemolisis	42
2.6.3 Disfungsi Endotel	43
2.6.4 Perubahan Struktur dan Fungsi Kardiovaskular	44
2.7 Kerangka Teori	46
2.8 Kerangka Konsep	47
2.9 Hipotesis Penelitian	47
BAB III METODE PENELITIAN	48
3.1 Desain Penelitian	48
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	48
3.2.1 Tempat Penelitian	48
3.2.2 Waktu Penelitian	49
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	49
3.3.1 Populasi Penelitian	49
3.3.2 Sampel Penelitian	49
3.4 Identifikasi Variabel Penelitian	52
3.4.1 Variabel Bebas	52
3.4.2 Variabel Terikat	52
3.5 Kriteria Sampel	52
3.5.1 Kriteria Inklusi	52
3.5.2 Kriteria Eksklusi	53
3.6 Definisi Operasional	53
3.7 Instrumen, dan Bahan Penelitian	54
3.7.1 Instrumen Penelitian	54
3.7.2 Bahan Penelitian	54
3.8 Prosedur dan Alur Penelitian	55
3.8.1 Persiapan Penelitian	55
3.8.2 Prosedur Pengumpulan Data	55
3.8.3 Alur Penelitian	57
3.9 Manajemen Data	57
3.9.1 Sumber Data	57
3.9.2 Analisis Data	58
3.10 Etika Penelitian	59
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	60
4.1 Gambaran Umum Penelitian	60

4.2 Hasil Penelitian	60
4.2.1 Karakteristik Umum Subjek Penelitian	60
4.2.2 Analisis Univariat	61
4.2.3 Analisis Bivariat	64
4.3 Pembahasan.....	65
4.3.1 Karakteristik Umum Subjek Penelitian	65
4.3.2 Karakteristik Kepadatan Parasit Plasmodium vivax.....	67
4.3.3 Karakteristik Tekanan Darah Sistolik.....	68
4.3.4 Karakteristik Tekanan Darah Diastolik	69
4.3.5 Hubungan Kepadatan Parasit Plasmodium vivax dengan Tekanan Darah Sistolik	69
4.3.6 Hubungan Kepadatan Parasit Plasmodium vivax dengan Tekanan Darah Diastolik.....	70
4.4 Keterbatasan Penelitian.....	72
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	73
5.1 Kesimpulan Penelitian	73
5.2 Saran	73
DAFTAR PUSTAKA	74
LAMPIRAN	82

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Morfologi mikroskopik berbagai spesies <i>Plasmodium</i>	10
2. Stadium cincin <i>Plasmodium vivax</i>	19
3. Stadium trophozoit <i>Plasmodium vivax</i>	19
4. Stadium gametosit <i>Plasmodium vivax</i>	20
5. Stadium skizon <i>Plasmodium vivax</i>	20
6. Siklus hidup <i>Plasmodium vivax</i>	22
7. Struktur anatomi jantung	28
8. Ilustrasi peredaran darah manusia	30
9. Ilustrasi fisiologi siklus jantung.....	31
10. Ilustrasi tekanan darah.	32
11. Lokasi baroreseptor pada manusia.....	34
12. Alur mekanisme sistem RAAS.....	35
13. Kerangka teori	46

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Kriteria malaria berat	7
2. Ciri mikroskopis spesies <i>Plasmodium</i>	10
3. Nilai koefisien korelasi	50
4. Definisi Operasional	53
5. Karakteristik Subjek penelitian	60
6. Karakteristik kepadatan Parasit <i>Plasmodium vivax</i>	62
7. Karakteristik Tekanan Darah Sistolik	63
8. Karakteristik Tekanan Darah Diastolik.....	63
9. Uji Normalitas Kolmogorov-smirnov	61
10. Uji Pearson Kepadatan Parasit dengan TDS	64
11. Uji Pearson Kepadatan Parasit dengan TDD	65

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Persetujuan Etik.....	83
Lampiran 2. Izin Penelitian Kesbangpol Pesawaran	84
Lampiran 3. Izin Penelitian Dinas Kesehatan Pesawaran	85
Lampiran 4. Izin Penelitian Puskesmas Hanura	86
Lampiran 5. Dokumentasi Pengambilan Data.....	87
Lampiran 6. Tampilan Mikroskopis Apusan Darah	89
Lampiran 7. Data Penelitian	90
Lampiran 8. Analisis Univariat	92
Lampiran 9. Uji Normalitas	93
Lampiran 10. Analisis Bivariat	93

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Malaria adalah penyakit mengancam jiwa yang disebabkan oleh infeksi parasit *Plasmodium*. Parasit tersebut ditularkan ke manusia melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina yang terinfeksi. Malaria merupakan salah satu penyakit infeksi oleh parasit yang masih menjadi masalah kesehatan masyarakat secara global. Berdasarkan laporan *World Health Organization* (WHO) dalam *World Malaria Report 2024*, terdapat sekitar 263 juta kasus malaria di dunia dengan 597.000 kematian yang terjadi di 83 negara endemis malaria (WHO, 2024b).

Kasus malaria di Indonesia cenderung menunjukkan tren peningkatan, bahkan malaria masih menjadi penyakit endemis di beberapa wilayah, terutama di daerah timur seperti Papua, Nusa Tenggara Timur, Maluku, dan sebagian wilayah Sumatera dan Kalimantan (Djaafara *et al.*, 2025). Sekitar 32% penduduk Indonesia tinggal di kabupaten/kota yang berisiko tertular malaria. Berdasarkan data nasional, terdapat 166 kabupaten/kota yang tergolong daerah endemis rendah, 37 kabupaten/kota endemis sedang, dan 39 kabupaten/kota endemis tinggi (Karyus & Rahayu, 2022). Berdasarkan jenis parasit penyebabnya di Indonesia, spesies *Plasmodium falciparum* menjadi spesies penyebab terbanyak, yakni 50,66% dari total kasus malaria, disusul oleh *Plasmodium vivax* yang menyebabkan 34,52% kasus (Kemenkes, 2024).

Pada tahun 2021, malaria di Provinsi Lampung memiliki nilai *Annual Parasite Incidence* (API) sebesar 0,06 per 1.000 penduduk, dengan kasus positif malaria tertinggi berada di Kabupaten Pesawaran. Berdasarkan data

tahun 2022-2023 terdapat peningkatan sebanyak lebih dari 100% kasus pada Kecamatan Teluk Pandan (BPS, 2024). Puskesmas Hanura yang berada di Kecamatan Teluk Pandan merupakan puskesmas di Kabupaten Pesawaran Provinsi Lampung yang memiliki pelaporan kejadian malaria paling tinggi. Pada Laporan kasus malaria puskesmas Hanura tahun 2020 menunjukkan bahwa jenis plasmodium yang paling banyak ditemukan pada pasien kasus malaria di puskesmas Hanura adalah yang disebabkan oleh spesies *Plasmodium vivax* (78%) dan *Plasmodium falciparum* (22%) (Karyus & Rahayu, 2022).

Terdapat lima spesies utama *Plasmodium* yang menjadi penyebab malaria pada manusia, yaitu *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, dan *Plasmodium knowlesi*. Dari kelima spesies tersebut, *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax* merupakan yang paling dominan, dengan *Plasmodium falciparum* lebih sering dikaitkan dengan malaria berat dan komplikasi serius (Grimee *et al.*, 2024). Sementara itu, *Plasmodium vivax* lebih tersebar luas dibandingkan *Plasmodium falciparum* (Cui *et al.*, 2021).

Plasmodium vivax memiliki sifat unik yaitu mampu mengalami fase dorman di hati (hipnozoit) membuatnya berpotensi menimbulkan relaps berulang. Paparan infeksi yang terjadi secara berulang ini tidak hanya memperpanjang durasi morbiditas, tetapi juga dapat memberikan efek kumulatif terhadap berbagai sistem organ, termasuk sistem kardiovaskular. Peradangan kronis, perubahan hemodinamik, dan respons kompensasi tubuh yang terus-menerus dapat menyebabkan perubahann tekanan darah yang pada akhirnya dapat memperberat beban kerja jantung (Commons *et al.*, 2020).

Infeksi *Plasmodium vivax* sering dianggap lebih ringan dibanding *Plasmodium falciparum* karena kepadatan parasitnya cenderung lebih rendah. Hal tersebut berkaitan dengan sifat *Plasmodium vivax* yang memiliki sifat tropisme pada retikulosit (Leong *et al.*, 2022). Meskipun demikian, pada tingkat kepadatan parasit yang lebih rendah daripada *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* mampu menimbulkan

manifestasi klinis (Groves *et al.*, 2025). Suatu penelitian menunjukkan bahwa pada tingkat kepadatan parasit yang sama, infeksi *Plasmodium vivax* memicu peningkatan sitokin proinflamasi yang lebih tinggi dibanding *Plasmodium falciparum* (Phyo *et al.*, 2022). Kepadatan parasit juga berhubungan langsung dengan munculnya manifestasi klinis, hal tersebut didukung oleh suatu penelitian yang menunjukkan pasien dengan kepadatan parasit tinggi lebih sering menunjukkan gejala manifestasi klinis dibandingkan pasien dengan kepadatan parasit rendah pada infeksi *Plasmodium vivax* (Groves *et al.*, 2025).

Respon tubuh terhadap infeksi *Plasmodium vivax* tidak hanya ditandai oleh gejala demam periodik, tetapi juga dapat menimbulkan dampak sistemik yang memengaruhi berbagai organ, termasuk sistem organ kardiovaskular. Sejumlah mekanisme diduga berperan memengaruhi terjadinya perubahan tersebut, seperti peningkatan produksi sitokin proinflamasi, penghancuran sel darah merah, serta disfungsi endotel yang mengganggu regulasi pembuluh darah. Semua mekanisme tersebut dapat memengaruhi seberapa keras jantung harus bekerja untuk mempertahankan sirkulasi dan suplai oksigen ke jaringan (Phyo *et al.*, 2022). Perubahan kardiovaskular pada kasus infeksi *Plasmodium vivax* juga didukung oleh temuan suatu penelitian yang dilakukan pada pasien malaria *Plasmodium vivax* nonberat, pemeriksaan ekokardiografi menunjukkan adanya perubahan struktur dan fungsi kardiovaskular, seperti dilatasi ruang jantung dan penurunan fungsi diastolik (Alencar-Filho *et al.*, 2016).

Suatu penelitian mengungkapkan terdapat kemungkinan terkait dengan gangguan fungsi endotel yang berperan penting dalam mengatur tonus vaskular, permeabilitas pembuluh darah, dan keseimbangan koagulasi. Individu dengan infeksi *Plasmodium vivax* dengan parasitemia yang lebih tinggi menunjukkan aktivasi dan kerusakan endotel lebih tinggi juga. Hal tersebut ditandai dengan terdeteksinya peningkatan biomarker seperti IL-1A, IL-8, ICAM1, ANG2, dan SDC1, disertai perubahan pada faktor prokoagulasi (ADAMTS13) dan disfungsi produksi *nitric oxide* (NO).

Berdasarkan data tersebut, dapat diasumsikan bahwa semakin tinggi tingkat parasitemia *Plasmodium vivax*, berpotensi semakin signifikan perubahan fungsi endotelnya. Melalui mekanisme aktivasi inflamasi, disfungsi vaskular, dan gangguan keseimbangan koagulasi. Perubahan ini dapat memengaruhi regulasi tekanan darah yang pada akhirnya berkontribusi terhadap peningkatan beban kerja jantung (Silva-Filho *et al.*, 2021).

Puskesmas Hanura sebagai lokasi penelitian dipilih karena berada di Kecamatan Teluk Pandan yang merupakan kecamatan penyumbang kasus positif malaria *Plasmodium vivax* tertinggi di Kabupaten Pesawaran. Wilayah ini memiliki karakteristik lingkungan yang mendukung perkembangan nyamuk *Anopheles*, vektor dari malaria, karena terdapat banyak tambak dengan genangan air (Nurwidayati *et al.*, 2024).

Berdasarkan uraian-uraian diatas, dapat disimpulkan bahwa infeksi *Plasmodium vivax* masih menjadi masalah kesehatan di daerah endemis, termasuk di wilayah kerja Puskesmas Hanura, Kabupaten Pesawaran. Karakteristik unik *Plasmodium vivax* yang dapat menyebabkan relaps berulang serta hubungannya dengan respons inflamasi, kerusakan eritrosit, dan disfungsi endotel berpotensi menimbulkan perubahan tekanan darah. Penelitian ini memiliki kebaruan yang menyoroti hubungan antara kepadatan parasit *Plasmodium vivax* dengan beban kerja jantung, suatu aspek yang belum diteliti dan berpotensi memberikan perspektif baru terhadap komplikasi kardiovaskular pada malaria vivax. Oleh karena itu, penelitian mengenai hubungan kepadatan parasit *Plasmodium vivax* dengan beban kerja jantung menjadi penting untuk dilakukan guna memahami dampak klinis yang ditimbulkannya sekaligus mendukung upaya pengendalian malaria di daerah endemis (Commons *et al.*, 2020).

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara kepadatan parasit *Plasmodium vivax* dengan tekanan darah pada pasien malaria di Puskesmas Hanura tahun 2025?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara kepadatan parasit *Plasmodium vivax* dengan tekanan darah pada pasien malaria di Puskesmas Hanura tahun 2025.

1.3.2 Tujuan Khusus

- Menganalisis hubungan antara kepadatan parasit *Plasmodium vivax* dengan tekanan darah sistolik pasien malaria di Puskesmas Hanura.
- Menganalisis hubungan antara kepadatan parasit *Plasmodium vivax* dengan tekanan darah diastolik pasien malaria di Puskesmas Hanura.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

1. Penelitian ini akan menambah pemahaman dan wawasan peneliti mengenai patofisiologi malaria *Plasmodium vivax*, terutama dalam kaitannya dengan perubahan tekanan darah.
2. Peneliti dapat mengembangkan keterampilan dalam melakukan pemeriksaan mikroskopis *Plasmodium* spp.

1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat

1. Penelitian ini dapat membantu masyarakat memahami bahwa malaria akibat infeksi *Plasmodium vivax* dapat memengaruhi sistem kardiovaskular.
2. Penelitian memberikan kontribusi ilmiah dalam memahami dampak malaria *Plasmodium vivax* terhadap sistem kardiovaskular yang dapat berimplikasi dalam tata laksana pasien malaria.

1.4.3 Manfaat Bagi Institusi

Hasil penelitian dapat menambah referensi ilmiah yang bermanfaat bagi mahasiswa, dosen, dan peneliti lainnya, terutama dalam bidang epidemiologi malaria dan dampaknya terhadap sistem kardiovaskular.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Malaria

2.1.1 Definisi

Malaria adalah penyakit yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh infeksi parasit *Plasmodium* spp. Parasit tersebut ditularkan ke manusia melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina yang terinfeksi. Malaria ditandai dengan gejala seperti demam, menggigil, dan flu berat, dan dapat berakibat fatal bila tidak diobati dengan tepat (WHO, 2024b).

Menurut *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), Malaria merupakan penyakit parasit yang disebabkan oleh infeksi *Plasmodium* spp. dan ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* yang terinfeksi. Gejala umumnya meliputi demam, kedinginan, serta keluhan menyerupai influenza. Pada kasus yang berat dapat menyebabkan gangguan fungsi organ dan kematian (ECDC, 2023).

2.1.2 Klasifikasi

Malaria dapat diklasifikasikan berdasarkan tingkat keparahan dan jenis spesies penyebabnya. Berdasarkan tingkat keparahannya, malaria dikategorikan menjadi dua kelompok utama, yaitu malaria tidak berat dan malaria berat. Malaria tidak berat ditandai dengan gejala umum seperti demam, menggigil, sakit kepala, nyeri otot, mual, dan kelelahan. Malaria berat ditandai dengan adanya komplikasi mengancam jiwa. WHO telah menetapkan kriteria diagnostik malaria berat seperti yang dapat dilihat pada Tabel 1 (WHO, 2024a).

Tabel 1. Kriteria malaria berat

Spesies	Gejala
<i>Plasmodium falciparum</i>	• Gangguan kesadaran: GCS <11 pada orang dewasa atau skor koma Blantyre <3 pada anak-anak. • Prostrasi: Kelemahan umum berat, pasien tidak mampu duduk, berdiri, atau berjalan tanpa bantuan. • Kejang berulang: Terjadi lebih dari dua kali dalam 24 jam. • Asidosis: Defisit basa >8 mEq/L atau jika tidak tersedia, kadar bikarbonat plasma <15 mmol/L atau laktat plasma vena $\geq$5 mmol/L. Asidosis berat secara klinis ditandai dengan sesak napas berupa napas cepat, dalam, dan berat. • Hipoglikemia: Kadar glukosa darah atau plasma <2,2 mmol/L (<40 mg/dL). • Anemia berat akibat malaria: Konsentrasi hemoglobin $\leq$5 g/dL atau hematokrit $\leq$15% pada anak usia <12 tahun (pada dewasa: Hb <7 g/dL dan Ht <20%), disertai dengan kepadatan parasit >10.000/μL. • Gangguan fungsi ginjal: Kadar kreatinin plasma atau serum >265 μmol/L (3 mg/dL) atau ureum darah >20 mmol/L. • Ikterus (jaundice): Kadar bilirubin plasma atau serum >50 μmol/L (3 mg/dL) dengan kepadatan parasit >100.000/μL. • Edema paru: Terdiagnosis melalui radiologi atau saturasi oksigen <92% pada udara ruangan dengan laju napas >30 kali/menit, sering disertai retraksi dinding dada dan bunyi ronki saat auskultasi. • Perdarahan signifikan: Termasuk perdarahan hidung, gusi, atau di tempat bekas tusukan vena yang berulang atau berkepanjangan; muntah darah (hematemesis) atau feses berdarah (melena). • Syok: • Syok kompensata: Pengisian kapiler $\geq$3 detik atau perbedaan suhu antara tungkai bawah dan atas, tanpa hipotensi. • Syok dekompensata: Tekanan darah sistolik <70 mmHg pada anak atau <80 mmHg pada dewasa, disertai tanda perfusi jaringan yang buruk (misalnya ekstremitas dingin atau pengisian kapiler yang memanjang). • Hiperparasitemia: Kepadatan parasit <i>P. falciparum</i> >10%.
<i>Plasmodium vivax</i> dan <i>Plasmodium knowlesi</i>	Didefinisikan dengan kriteria yang sama seperti pada malaria <i>falciparum</i>, namun tanpa batas ambang kepadatan parasit. Khusus untuk malaria <i>knowlesi</i> berat, definisinya mengikuti kriteria malaria <i>falciparum</i>, dengan dua pengecualian berikut: • Hiperparasitemia pada <i>P. knowlesi</i>: kepadatan parasit >100.000/μL • Ikterus (jaundice) disertai dengan kepadatan parasit >20.000/μL.

Sumber: (WHO, 2024a).

Secara umum, terdapat lima spesies utama *Plasmodium* yang diketahui dapat menginfeksi manusia, yaitu *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, dan *Plasmodium knowlesi*. Diantara kelima, *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax* merupakan penyebab terbanyak kasus malaria di seluruh dunia (Monteiro *et al.*, 2020). *Plasmodium falciparum* dikenal sebagai penyebab malaria paling berat dan mematikan karena dapat menimbulkan komplikasi serius, seperti gangguan kesadaran, anemia berat, dan kerusakan organ. Sementara itu, *Plasmodium vivax* lebih sering menimbulkan gejala yang ringan hingga sedang. *Plasmodium vivax* memiliki kemampuan unik untuk membentuk bentuk dorman (hipnozoit) di hati yang dapat menyebabkan kekambuhan berulang berbulan-bulan atau bahkan bertahun-tahun setelah infeksi awal (Schäfer *et al.*, 2025). Perbedaan spesies *Plasmodium* penyebab malaria dapat ditinjau berdasarkan:

1. Siklus Eritrositik dan Siklus Demam

Plasmodium spp. memiliki siklus yang terjadi di dalam sel darah merah manusia seperti yang dapat dilihat pada gambar 6. Setiap *Plasmodium* spp. memiliki durasi siklus eritrositik yang berbeda, hal tersebut memengaruhi pola demam yang dialami pasien. Untuk *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax*, siklus dalam sel darah merah berlangsung sekitar 48 jam, sehingga gejala demam biasanya muncul setiap dua hari sekali yang dikenal dengan demam tertiana. Sebaliknya, *Plasmodium malariae* memiliki siklus yang lebih panjang, yaitu sekitar 72 jam yang menyebabkan demam muncul setiap tiga hari sekali yang dikenal sebagai demam kuartana. *Plasmodium ovale* memiliki pola yang mirip dengan *Plasmodium vivax*, dengan siklus 48 jam. *Plasmodium knowlesi* hanya membutuhkan waktu 24 jam untuk menyelesaikan siklusnya, sehingga menjadi spesies paling cepat (Fatmaningsih *et al.*, 2024).

2. Infeksi Sel Darah Merah

Setiap spesies *Plasmodium* juga menunjukkan preferensi yang berbeda terhadap usia sel darah merah yang diinfeksi. *Plasmodium falciparum* dapat menyerang seluruh tahap perkembangan eritrosit. Hal ini membuat kepadatan parasitnya bisa sangat tinggi. Berbeda dengan *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale* yang cenderung menyerang retikulosit, yaitu sel darah merah muda. Hal tersebut berbanding terbalik dengan *Plasmodium malariae* yang cenderung menginfeksi selain retikulosit (Leong *et al.*, 2022).

3. Potensi Relaps

Salah satu ciri khas dari infeksi *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale* adalah kemampuannya membentuk bentuk dorman di hati yang disebut hipnozoit. Hipnozoit ini bisa aktif kembali setelah berbulan-bulan atau bahkan bertahun-tahun dari infeksi awal dan menyebabkan relaps atau kekambuhan. Spesies lain seperti *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, dan *Plasmodium knowlesi* tidak memiliki fase dorman (Schäfer *et al.*, 2025).

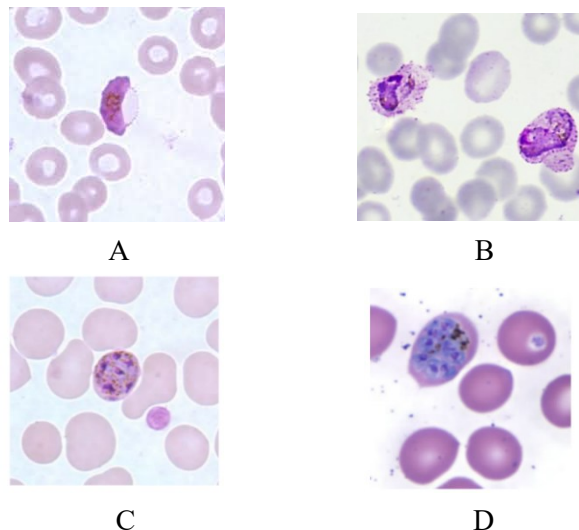
4. Morfologi Mikroskopis

Pemeriksaan mikroskopis darah tebal dan tipis tetap menjadi metode baku emas (*gold standard*) dalam mendeteksi parasit malaria. Masing-masing spesies *Plasmodium* memiliki ciri khas mikroskopis yang membedakannya, baik dari bentuk trofozoit, skizon, gametosit, maupun perubahan yang ditimbulkan pada eritrosit inangnya. Seperti yang dapat dilihat pada Tabel 2 (WHO, 2024a).

Tabel 2. Ciri mikroskopis spesies *Plasmodium*

Spesies	Ciri khas mikroskopik
<i>Plasmodium falciparum</i>	Trofozoit berbentuk cincin kecil, sering ditemukan multipel dalam 1 eritrosit; gametosit berbentuk pisang (sabit); stadium lanjut jarang terlihat karena sekuuster di kapiler.
<i>Plasmodium vivax</i>	Eritrosit membesar, sering ditemukan titik Schüffner; trofozoit besar dan amoeboid; skizon mengandung 12–24 merozoit.
<i>Plasmodium malariae</i>	Eritrosit normal; trofozoit sering berbentuk pita; skizon mengandung 6–12 merozoit tersusun khas seperti bunga.
<i>Plasmodium ovale</i>	Eritrosit membesar, bentuk oval, tepi tak teratur; titik Schüffner tampak; skizon berisi 6–14 merozoit.
<i>Plasmodium knowlesi</i>	Trofozoit cincin mirip <i>Plasmodium falciparum</i> , tetapi dengan stadium lanjut yang terlihat seperti <i>Plasmodium malariae</i> ; sulit dibedakan secara mikroskopik.

Sumber: (WHO, 2024a).



Gambar 1. Morfologi mikroskopik berbagai spesies *Plasmodium* (A) *Plasmodium falciparum*; (B) *Plasmodium vivax*; (C) *Plasmodium malariae*; (D) *Plasmodium ovale* (CDC, 2016).

Contoh gambaran morfologi yang dapat merepresentasikan empat spesies utama *Plasmodium* yang dapat menginfeksi manusia seperti yang dapat dilihat pada Gambar 1.

2.1.3 Faktor Risiko

Penularan malaria dipengaruhi oleh berbagai faktor risiko yang saling berhubungan dan dapat dikelompokkan ke dalam faktor inang (host), vektor (nyamuk), agen penyebab (parasit), serta lingkungan (*environment*). Keempat faktor ini tidak berdiri sendiri, melainkan berinteraksi satu sama lain sehingga menentukan tingkat kerentanan dan pola penyebaran malaria di suatu wilayah. Kombinasi faktor-faktor tersebut membuat dinamika penularan malaria menjadi kompleks dan bervariasi antara satu daerah dengan daerah lainnya (Kemenkes RI, 2022).

2.1.3.1 Faktor Inang

Manusia sebagai inang perantara berperan penting dalam rantai penularan malaria. Beberapa faktor individu yang meningkatkan risiko terhadap infeksi malaria antara lain:

A. Usia

Anak-anak, khususnya balita, memiliki kerentanan yang lebih tinggi terhadap infeksi malaria karena sistem kekebalan tubuh mereka belum berkembang secara optimal. Pada usia ini, mekanisme imun adaptif, termasuk pembentukan antibodi spesifik terhadap *Plasmodium*, masih terbatas, sehingga respons tubuh terhadap invasi parasit menjadi kurang efektif. Selain itu, imunitas yang diperoleh dari ibu melalui transfer antibodi plasenta akan berangsur menurun setelah beberapa bulan kelahiran, membuat bayi dan balita semakin rentan terhadap infeksi (Ranjha *et al.*, 2023).

B. Jenis Kelamin

Pada daerah endemis, kasus malaria cenderung lebih banyak ditemukan pada laki-laki dibandingkan perempuan. Perbedaan ini umumnya berkaitan dengan pola aktivitas, di mana laki-laki lebih sering terlibat dalam kegiatan di luar rumah pada malam hari, seperti bekerja di ladang, berburu,

atau aktivitas lain yang meningkatkan risiko terpajan gigitan nyamuk *Anopheles*. Kondisi tersebut menjadikan laki-laki memiliki kemungkinan lebih tinggi untuk tertular malaria dibandingkan perempuan yang relatif lebih banyak beraktivitas di dalam rumah pada malam hari (Kemenkes RI, 2022).

C. Imunitas

Masyarakat yang tinggal lama di daerah endemis umumnya mengembangkan kekebalan parsial atau premunisi terhadap malaria yang membuat infeksi cenderung lebih ringan meskipun tidak sepenuhnya melindungi dari penularan ulang. Namun, kelompok tertentu tetap berada pada risiko tinggi, salah satunya adalah wanita hamil. Perubahan sistem imun selama kehamilan dapat menurunkan kemampuan tubuh melawan infeksi, sehingga meningkatkan kerentanan terhadap malaria. Wanita hamil sangat rentan karena perubahan imunitas selama kehamilan yang dapat menyebabkan anemia berat dan risiko terhadap janin (Kemenkes RI, 2022).

D. Status Gizi

Gizi buruk dapat melemahkan daya tahan tubuh secara signifikan. Ketika sistem kekebalan tubuh terganggu akibat kekurangan zat gizi penting, maka tubuh akan kehilangan kemampuannya untuk melawan parasit penyebab malaria secara efektif. Akibatnya lebih mudah terinfeksi, tetapi juga lebih berisiko mengalami komplikasi serius dari malaria (Kemenkes RI, 2022).

E. Genetik

Mutasi gen tertentu pada saluran ion PIEZO1 yang sensitif terhadap tekanan mekanik, dapat memberikan perlindungan terhadap malaria berat. Temuan ini menunjukkan bahwa faktor genetik bawaan berperan dalam menentukan tingkat

keparahan infeksi malaria (Nguetse *et al.*, 2020). Variasi genetik pada gen CSF2 juga berkaitan dengan risiko anak-anak mengalami gejala malaria yang lebih berat (Kisia *et al.*, 2022). Kelainan genetik seperti *sickle cell trait* dan *thalassemia* diketahui memberikan perlindungan parsial terhadap infeksi *Plasmodium falciparum* (Kemenkes RI, 2022).

2.1.3.2 Faktor Vektor

Nyamuk *Anopheles* sebagai vektor malaria memiliki perilaku yang sangat memengaruhi pola penularan. Faktor-faktor penting meliputi:

A. Tempat Berkembang Biak

Nyamuk spesies *Anopheles* umumnya bertelur di perairan jernih dengan suhu hangat, kelembapan tinggi, serta memiliki kontak langsung dengan tanah. Habitat seperti ini banyak ditemukan pada genangan air di sawah, parit, saluran irigasi, kolam yang tidak terawat, maupun bekas jejak banjir. Kondisi tersebut mendukung perkembangan larva hingga dewasa, sehingga meningkatkan kepadatan populasi nyamuk di daerah endemis (Kemenkes RI, 2022).

B. Perilaku Menggigit

Aktivitas menggigit nyamuk *Anopheles* umumnya terjadi pada malam hari, terutama antara pukul 18.00 hingga 06.00, saat manusia sedang beristirahat sehingga risiko paparan gigitan semakin tinggi. Pola perilaku menggigit ini bervariasi menurut spesies, di mana sebagian bersifat endofagik (lebih banyak menggigit di dalam rumah) dan sebagian lainnya eksofagik (menggigit di luar rumah). Selain itu, preferensi inang juga berperan dalam potensi penularan penyakit. Spesies yang antropofilik lebih memilih darah manusia (Mukisa *et al.*, 2024).

C. Siklus Hidup Nyamuk

Nyamuk dengan umur hidup yang panjang memiliki peluang lebih besar untuk menyelesaikan siklus perkembangan *Plasmodium* di dalam tubuhnya yang dikenal sebagai siklus sporogoni. Tahap ini sangat krusial karena parasit membutuhkan waktu tertentu di dalam tubuh nyamuk sebelum mencapai bentuk infeksi (sporozoit) yang siap ditularkan ke manusia melalui gigitan. Semakin lama nyamuk bertahan hidup, semakin besar kemungkinan siklus tersebut berlangsung secara sempurna, sehingga meningkatkan potensi penularan malaria di suatu wilayah (Kemenkes RI, 2022).

D. Kepadatan Nyamuk

Kepadatan populasi nyamuk di suatu wilayah berperan penting dalam menentukan risiko penularan malaria. Semakin tinggi jumlah nyamuk, terutama *Anopheles* sebagai vektor utama, semakin besar pula kemungkinan terjadinya penularan. Hal ini terjadi karena peluang manusia tergigit oleh nyamuk pembawa parasit meningkat secara signifikan pada daerah dengan kepadatan nyamuk yang tinggi (Kemenkes RI, 2022).

2.1.3.3 Faktor Agen

Empat spesies utama *Plasmodium* yang menginfeksi manusia adalah *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, dan *Plasmodium ovale*. Di Indonesia, *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax* merupakan penyebab utama malaria. Tingkat virulensi, masa inkubasi, dan kemampuan relaps dari masing-masing spesies memengaruhi intensitas penularan (Kemenkes RI, 2022).

2.1.3.4 Faktor Lingkungan

Lingkungan fisik, biologis, dan sosial budaya sangat memengaruhi risiko malaria:

A. Iklim dan Musim

Curah hujan yang tinggi menciptakan kondisi ideal bagi nyamuk untuk berkembang biak. Air hujan yang menggenang menjadi tempat ideal bagi nyamuk, khususnya nyamuk *Anopheles*, untuk bertelur dan melanjutkan siklus hidupnya. Suhu optimal untuk menunjang perkembangan nyamuk berada pada kisaran 25-27°C. Tingkat kelembapan udara relatif (*relative humidity*) juga berperan penting, di mana kelembapan rendah (<60%) dapat memperpendek umur nyamuk akibat meningkatnya penguapan air dari tubuhnya. Selain itu, kelembapan turut memengaruhi kecepatan reproduksi, frekuensi menggigit, perilaku istirahat, umur, serta luasnya distribusi nyamuk di suatu wilayah (Kemenkes RI, 2022).

B. Sanitasi

Kondisi sanitasi lingkungan yang buruk, seperti menumpuknya sampah, adanya genangan air, serta sistem drainase yang tidak memadai, menciptakan habitat ideal bagi perkembangbiakan nyamuk. Lingkungan seperti ini menyediakan tempat yang lembap, teduh, dan terlindung dari arus air deras, sehingga larva nyamuk dapat tumbuh dengan baik hingga menjadi dewasa. Jika tidak ditangani, situasi tersebut akan meningkatkan kepadatan populasi nyamuk dan memperbesar risiko penularan penyakit berbasis vektor, termasuk malaria (Kemenkes RI, 2022).

C. Mobilitas Penduduk

Pergerakan penduduk dari daerah non-endemis ke wilayah endemis malaria tanpa memiliki kekebalan tubuh yang memadai akan meningkatkan kerentanan mereka terhadap

infeksi. Kondisi ini sering terjadi pada pekerja migran, wisatawan, atau penduduk yang melakukan perjalanan dinas ke daerah endemis, sehingga kelompok tersebut berisiko tinggi mengalami gejala klinis yang lebih berat. Sebaliknya, individu yang telah terinfeksi malaria dan berpindah ke daerah non-endemis dapat berperan sebagai sumber penularan baru apabila di wilayah tersebut terdapat vektor *Anopheles* yang kompeten (Kemenkes RI, 2022).

D. Perilaku Sosial

Pergerakan penduduk dari daerah non-endemis ke wilayah endemis malaria tanpa memiliki kekebalan tubuh yang memadai akan meningkatkan kerentanan mereka terhadap infeksi. Kondisi ini sering terjadi pada pekerja migran, wisatawan, atau penduduk yang melakukan perjalanan dinas ke daerah endemis, sehingga kelompok tersebut berisiko tinggi mengalami gejala klinis yang lebih berat. Sebaliknya, individu yang telah terinfeksi malaria dan berpindah ke daerah non-endemis dapat berperan sebagai sumber penularan baru apabila di wilayah tersebut terdapat vektor *Anopheles* yang kompeten (Kemenkes RI, 2022).

2.1.4 Manifestasi Klinis

Malaria yang tergolong ringan umumnya ditandai dengan gejala nonspesifik seperti demam, menggigil, berkeringat, sakit kepala, mual, muntah, nyeri otot, hingga rasa lelah yang berlebihan. Gejala-gejala tersebut merupakan respons awal tubuh terhadap masuknya parasit ke dalam sirkulasi darah, ketika sistem imun mulai melepaskan mediator inflamasi untuk melawan infeksi. Meskipun tampak ringan, fase awal ini penting untuk dikenali karena dapat berkembang menjadi malaria berat apabila tidak segera ditangani, terutama pada individu dengan daya tahan tubuh rendah (Anvikar *et al.*, 2020).

Pasien yang terinfeksi malaria *Plasmodium vivax* tanpa komplikasi sering kali hanya menimbulkan demam sedang disertai menggigil. Pasien juga bisa mengalami rasa tidak enak badan dan anemia ringan akibat penghancuran sel darah merah oleh siklus hidup parasit (Mohammed *et al.*, 2022). Pembesaran limpa (splenomegali) juga sering dijumpai, mengingat limpa berperan penting dalam menyaring sel darah yang telah terinfeksi (Dhabe *et al.*, 2021).

Malaria berat terjadi ketika infeksi parasit menyebabkan komplikasi serius yang bisa mengancam nyawa. Selama ini, malaria berat lebih sering dikaitkan dengan *Plasmodium falciparum*, tetapi bukti terbaru menunjukkan bahwa *Plasmodium vivax* juga dapat menimbulkan kondisi serupa. Gejala malaria berat akibat *Plasmodium vivax* bisa sangat mirip dengan yang disebabkan oleh *Plasmodium falciparum*. Beberapa kondisi yang mungkin terjadi termasuk anemia berat, kesulitan bernapas, penurunan kesadaran, gagal ginjal akut, hingga hipoglikemi (Anvikar *et al.*, 2020).

2.1.5 Patogenesis

Plasmodium vivax ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina yang telah terinfeksi. Ketika nyamuk menggigit manusia terjadi proses penyuntikkan sporozoit ke dalam aliran darah. Sporozoit *Plasmodium vivax* akan menginfeksi retikulosit dengan cara menempel pada reseptor transferrin 1 (CD71) dan *Duffy Antigen Receptor for Chemokines* (DARC), keduanya terdapat di permukaan retikulosit. Selain itu, protein membran inang seperti CD98 juga ikut berperan dalam proses invasi ini (Khan & Daily, 2022).

Sporozoit tersebut kemudian menuju hati dan menginfeksi sel hepar (hepatosit), mereka berkembang biak secara aseksual dan membentuk merozoit. Setelah itu, merozoit dilepaskan kembali ke dalam sirkulasi darah. Ciri khas dari *Plasmodium vivax* adalah kemampuannya membentuk hipnozoit, yaitu bentuk dorman yang menetap di organ hepar dalam waktu lama. Hipnozoit ini dapat aktif kembali setelah

berminggu-minggu atau berbulan-bulan dan menyebabkan kambuhnya gejala malaria meskipun infeksi awal telah berlalu (Schäfer *et al.*, 2025). Setelah keluar dari hepar, merozoit akan kembali menginvasi retikulosit dengan berikatan pada protein pengikat spesifik. Setelah invasi, *Plasmodium vivax* akan mengubah struktur dan fungsi inangnya (Molina-franky *et al.*, 2022).

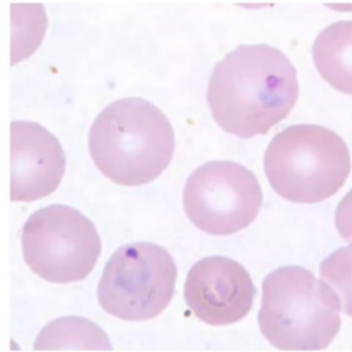
Infeksi *Plasmodium vivax* sering dikaitkan dengan anemia akibat kerusakan langsung retikulosit terinfeksi maupun mekanisme imun yang memengaruhi produksi sel darah baru. Selain itu, limpa yang aktif membersihkan eritrosit terinfeksi juga berperan dalam menurunkan jumlah sel darah merah (Kho *et al.*, 2024). Inflamasi sistemik dapat menekan pembentukan sel darah baru (eritropoiesis), memperparah kondisi anemia. Penurunan hemoglobin sering kali signifikan, terutama selama infeksi akut atau setelah kekambuhan (Brito *et al.*, 2022).

Untuk bertahan hidup, parasit ini juga mampu menghindari deteksi sistem imun, salah satunya dengan mengubah struktur protein permukaannya dan memodulasi pelepasan sitokin dari tubuh inang. Mekanisme tersebut membantu *Plasmodium vivax* bertahan lebih lama di dalam tubuh tanpa langsung dihancurkan oleh sistem imun (Diniz *et al.*, 2023).

2.2 Plasmodium Vivax

2.2.1 Morfologi

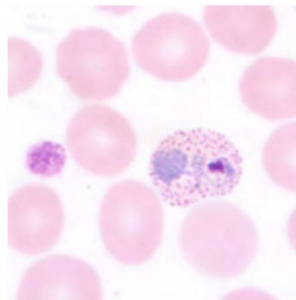
2.2.1.1 Stadium Cincin



Gambar 2. Stadium cincin *Plasmodium vivax* (CDC, 2014)

Stadium cincin (*ring form*) *Plasmodium vivax* memiliki ciri morfologi khas yang membedakannya dari spesies *Plasmodium* lainnya. Pada tahap ini, parasit tampak berbentuk cincin dengan sitoplasma berwarna biru muda yang halus. Selain itu, terdapat titik kromatin berwarna merah yang relatif besar, sebagaimana terlihat pada Gambar 2 (CDC, 2014).

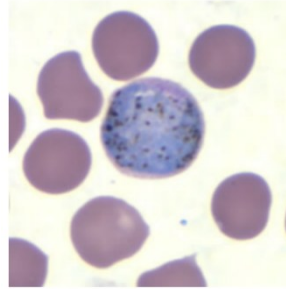
2.2.1.2 Stadium Trophozoit



Gambar 3. Stadium trophozoit *Plasmodium vivax* (CDC, 2014).

Trofozoit *Plasmodium vivax* memiliki sitoplasma amuboid dengan titik kromatin besar, dan memiliki pigmen halus berwarna kuning kecokelatan seperti pada Gambar 3. Terdapat juga titik Schüffner yang tampak lebih halus dibandingkan dengan yang terlihat pada *Plasmodium ovale* (CDC, 2014).

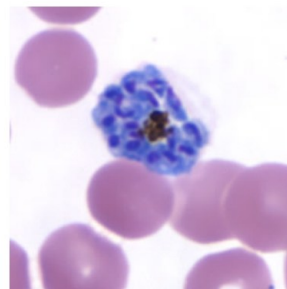
2.2.1.3 Stadium Gametosit



Gambar 4. Stadium gametosit *Plasmodium vivax* (CDC, 2014).

Gametosit *Plasmodium vivax* berbentuk bulat hingga oval dengan pigmen coklat yang tersebar dan hampir memenuhi sel darah merah. Titik-titik Schüffner mungkin tampak lebih halus dibandingkan dengan yang terlihat pada *Plasmodium ovale* seperti yang dapat dilihat pada Gambar 4 (CDC, 2014).

2.2.1.4 Stadium Skizon



Gambar 5. Stadium skizon *Plasmodium vivax* (CDC, 2014).

Skizon ini berukuran besar, sering kali mengisi hampir seluruh volume eritrosit, pada tahap ini telah mengalami pembesaran dan deformasi. Di dalam skizon, terlihat 12 hingga 24 merozoit yang tersusun tidak teratur, sering tampak mengelilingi pigmen malaria di bagian tengah. Pigmen malaria (hemozoin) pada stadium ini biasanya tampak berwarna coklat kekuningan, halus, dan cenderung menyatu menjadi satu massa seperti yang dapat dilihat pada Gambar 5 (CDC, 2014).

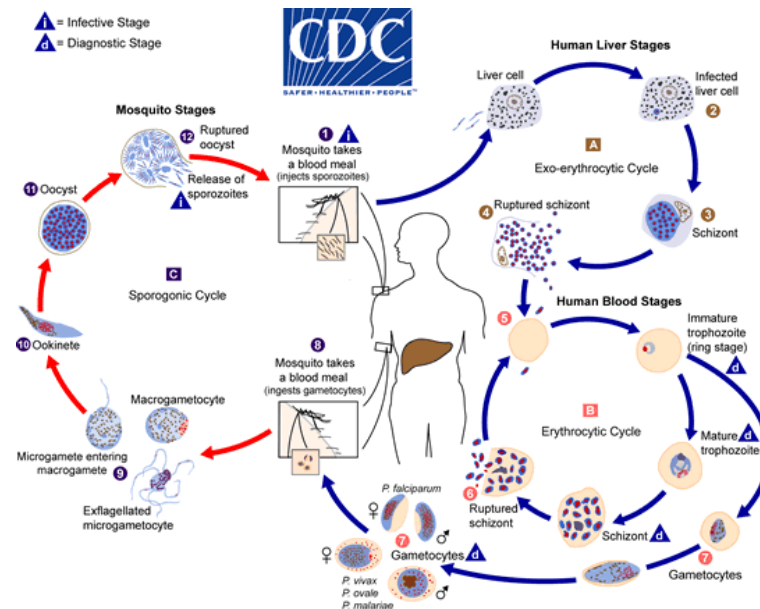
2.2.2 Siklus Hidup

Spesies *Plasmodium* yang menginfeksi manusia memiliki siklus hidup yang mirip mulai dari fase perkembangan awal di hati hingga proliferasi lebih lanjut di sel darah inang. *Plasmodium vivax* mengalami siklus hidup pada dua hospes yaitu di dalam tubuh manusia dan nyamuk *Anopheles*. Manusia adalah *hospes* perantara untuk daur hidup *Plasmodium vivax* yang mengalami fase aseksual. Daur hidup fase seksual *Plasmodium vivax* terjadi di dalam tubuh nyamuk (Jeyatheepan, 2025). Siklus hidup *Plasmodium vivax* secara luas dapat dibagi menjadi beberapa fase yang meliputi fase sporozoit, hipnozoit, eritrositik, dan gametosit (Luiza-Batista *et al.*, 2022).

Siklus hidup *Plasmodium vivax* dimulai ketika parasit dalam bentuk sporozoit yang diproduksi di dalam tubuh nyamuk vektor, masuk ke aliran darah manusia melalui gigitan nyamuk. Sporozoit berpindah dari kulit ke hati dalam waktu kurang dari 30 menit, menginfeksi hepatosit, dan matang untuk membentuk skizon hati yang bereplikasi secara aktif atau hipnozoit yang tidak aktif seperti pada Gambar 6. Hipnozoit dapat tetap dalam keadaan dorman selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun dan akan memicu terjadinya kekambuhan manifestasi klinis setelah memasuki aliran darah. Ketahanan hipnozoit ini dapat mempersulit upaya pengendalian malaria karena prosedur pengobatan standar hanya menargetkan fase aktif di eritrosit, membiarkan bentuk yang tidak aktif seperti hipnozoit tetap utuh dan mampu diaktifkan kembali (Kumari & Sinha, 2023).

Plasmodium vivax berubah menjadi bentuk baru yang disebut merozoit di dalam hepatosit, kemudian dilepaskan kembali ke dalam aliran darah dan mulai menginfeksi retikulosit seperti pada Gambar 6. Di dalam retikulosit, satu merozoit akan berkembang biak secara aseksual melalui skizogoni, menghasilkan sekitar 8 hingga 64 merozoit baru, tergantung pada spesiesnya. Merozoit akan dilepaskan kembali dan mengulangi siklus pertumbuhan di dalam retikulosit

setiap 48 jam seperti pada Gambar 6. Tahap ini bertanggung jawab atas gejala klinis malaria seperti demam, anemia, dan komplikasi lain yang terkait dengan penghancuran retikulosit (Clark *et al.*, 2021).



Gambar 6. Siklus hidup *Plasmodium vivax* (CDC, 2013).

Sebagian dari merozoit akan berdiferensiasi menjadi bentuk reproduksi seksual yang disebut gametosit seperti yang terlihat pada Gambar 6. Waktu dimulainya proses pembentukan gametosit (gametositogenesis) bervariasi tergantung pada spesiesnya. *Plasmodium vivax* dapat memproduksi gametosit bahkan pada tahap awal infeksi darah. Meskipun gametosit terlihat serupa di awal perkembangannya, mereka telah diprogram untuk menjadi gamet jantan (mikrogamet) atau betina (makrogamet) dalam proses yang dikenal sebagai gametogenesis (Sato, 2021). Gametosit yang bersirkulasi tetap tidak terdeteksi jika orang yang terinfeksi tidak menunjukkan gejala (Galinski, 2022).

Perkembangan lebih lanjut terjadi setelah nyamuk menggigit dan menghisap darah manusia yang mengandung gametosit. Pada *midgut* nyamuk, gametosit akan teraktivasi oleh lingkungan spesifik dalam

lumen usus, lalu berdiferensiasi menjadi mikrogamet (jantan) dan makrogamet (betina). Mikrogamet kemudian membuahi makrogamet dan membentuk zigot yang merupakan satu-satunya tahap dalam siklus hidup *Plasmodium* yang bersifat diploid (mengandung dua set genom) seperti pada Gambar 6. Pada tahap ini dapat terjadi rekombinasi genetik antara zigot dari dua klon berbeda (Sato, 2021).

Zigot kemudian mengalami meiosis, menghasilkan bentuk motil yang disebut ookinet yang memiliki empat genom haploid. Ookinet ini menembus dinding usus nyamuk dan membentuk oosit di bagian luar. Di dalam oosit, parasit mengalami pembelahan mitosis berulang kali melalui proses sporogoni, sehingga menghasilkan ribuan sporozoit. Ketika oosit matang dan pecah, sporozoit akan dilepaskan ke dalam hemolimfa nyamuk dan bermigrasi ke kelenjar ludah seperti yang terlihat pada Gambar 6. Sporozoit ini kemudian siap untuk menginfeksi manusia saat nyamuk menggigit kembali inang baru. Pada spesies *Plasmodium* yang menginfeksi manusia, bagian siklus hidup yang terjadi di dalam tubuh nyamuk (dari gametosit hingga sporozoit yang matang) berlangsung dalam waktu sekitar 10 hingga 18 hari di dalam tubuh nyamuk (Sato, 2021).

2.3 Kepadatan Parasit

2.3.1 Definisi

Kepadatan parasit atau parasitemia merujuk pada jumlah parasit yang ada dalam satu unit volume darah (Eziafakego, 2021). Sebagai ukuran penting dalam diagnosis dan manajemen malaria, parasitemia memberikan informasi tentang tingkat keparahan infeksi (White, 2022). Tingkat parasitemia dapat bervariasi secara signifikan antara individu dan jenis parasit. Umumnya, parasitemia yang rendah tidak menunjukkan gejala, sementara parasitemia yang tinggi dapat menyebabkan gejala klinis yang lebih parah seperti demam, anemia, dan pada kasus yang ekstrem dapat menyebabkan koma atau kematian (Phyo *et al.*, 2022).

Menurut pedoman World Health Organization (WHO), pengukuran kepadatan dilakukan melalui pemeriksaan mikroskopis apusan darah tebal atau tipis. Apusan darah tipis lebih direkomendasikan untuk infeksi dengan parasitemia tinggi (lebih dari 16.000 parasit/ μ L atau $>0,3\%$), sedangkan apusan darah tebal digunakan untuk infeksi dengan densitas rendah hingga sedang karena sensitivitasnya yang lebih tinggi dalam mendeteksi parasit. Metode yang umum digunakan dalam apusan darah tebal adalah dengan menghitung jumlah parasit terhadap jumlah sel darah putih (leukosit) yang terlihat, biasanya terhadap 200 leukosit, kemudian dikalikan dengan jumlah total leukosit per μ L darah (Commons, 2023).

2.3.2 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kepadatan Parasit

Salah satu faktor utama yang menentukan kepadatan parasit pada infeksi *Plasmodium vivax* adalah tropisme parasit terhadap retikulosit, yaitu sel darah merah muda yang baru keluar dari sumsum tulang. Retikulosit hanya berjumlah sekitar 1-2% dari total eritrosit dalam sirkulasi darah, sehingga secara alami membatasi kapasitas invasi parasit. *Plasmodium vivax* memiliki afinitas tinggi terhadap retikulosit dengan ekspresi tinggi CD71 yang menjadi pintu masuk parasit melalui interaksi dengan *Plasmodium vivax Reticulocyte Binding Protein 2b* (PvRBP2b). Keterbatasan ini menjadi alasan biologis utama mengapa parasitemia pada *Plasmodium vivax* cenderung lebih rendah dibandingkan spesies lain. Meskipun kepadatan parasit rendah, dampak klinisnya bisa cukup signifikan karena infeksi retikulosit secara langsung mengganggu eritropoiesis dan homeostasis oksigen (De Meulenaere, 2023).

Usia menjadi salah satu faktor penting yang memengaruhi dinamika kepadatan parasit. Pada anak-anak, terutama usia balita, sistem imun belum berkembang sempurna sehingga mereka lebih rentan mengalami infeksi dengan parasitemia tinggi (Ranjha *et al.*, 2023). Selain itu, paparan malaria yang berulang di daerah endemis memiliki

kontribusi terhadap terbentuknya kekebalan imun parsial pada orang dewasa yang dapat menekan replikasi parasit. Penelitian menunjukkan bahwa prevalensi dan kepadatan parasit cenderung menurun seiring dengan bertambahnya usia karena terbentuknya imunitas terhadap *Plasmodium vivax* yang bergantung pada aktivasi respons antibodi serta limfosit T (Hietanen *et al.*, 2021).

Kepadatan *Plasmodium vivax* di dalam tubuh inang juga dipengaruhi oleh interaksi kompleks antara faktor genetik, imunologi, dan karakteristik parasit itu sendiri. Studi terbaru menunjukkan bahwa variasi genetik pada manusia, seperti polimorfisme molekul *human leukocyte antigen* (HLA) dan sitokin proinflamasi memiliki peran penting dalam membentuk respons imun yang menentukan efektivitas eliminasi parasit. Selain itu, individu dengan defisiensi glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) dilaporkan mengalami penurunan kemampuan melawan infeksi malaria yang berpotensi menyebabkan kepadatan parasit lebih tinggi akibat pertahanan imun yang tidak optimal (Drysdale *et al.*, 2023).

Respons imun adaptif, khususnya imunitas humoral terhadap antigen spesifik *Plasmodium vivax*, juga berperan penting dalam mengendalikan infeksi. Antibodi IgG1 dan IgG3 yang menargetkan antigen merozoit diketahui mampu mengurangi fenomena *rosetting*, yaitu agregasi eritrosit terinfeksi yang dapat memperparah gejala klinis dan mengganggu mikrosirkulasi (Hietanen *et al.*, 2021). Paparan berulang terhadap infeksi *Plasmodium vivax* memungkinkan individu mengembangkan kekebalan terhadap antigen seperti PvAMA-1 dan PvMSP-1 yang berkorelasi dengan tingkat replikasi parasit yang lebih rendah dan parasitemia yang lebih ringan (Kuamsab *et al.*, 2024).

2.3.3 Hubungan Kepadatan Parasit terhadap Patofisiologis Malaria

Secara umum, tingginya jumlah parasit dalam darah mencerminkan beban infeksi yang lebih berat, sehingga berpotensi memicu gejala

klinis yang lebih jelas. Sebuah studi juga menilai perbandingan antara pasien dengan kepadatan parasit rendah dan tinggi terhadap gangguan fungsi endotel. Hasil penelitian tersebut menunjukkan adanya peningkatan pada aktivasi *Endothelial Cell* (EC) pada pasien dengan infeksi *Plasmodium vivax* dengan kepadatan tinggi dibandingkan dengan yang rendah (Silva-Filho *et al.*, 2021).

Demam merupakan salah satu manifestasi klinis yang umum pada malaria. Sebuah penelitian yang menganalisis hubungan antara kepadatan parasit dengan gejala demam pada pasien malaria vivax menunjukkan bahwa risiko munculnya demam meningkat pada pasien dengan kepadatan parasit yang lebih tinggi. Hal ini menegaskan bahwa semakin banyak jumlah parasit dalam darah, semakin besar juga kemungkinan timbulnya gejala demam (Groves *et al.*, 2025).

2.3.4 Cara Menghitung Nilai Kepadatan Parasit *Plasmodium vivax*

Kepadatan parasit *Plasmodium vivax* dapat dihitung dengan beberapa metode yang digunakan sesuai dengan tujuan pemeriksaan dan ketersediaan fasilitas laboratorium. Metode yang paling umum digunakan adalah pemeriksaan mikroskopis sediaan apus darah tebal dengan menghitung jumlah parasit terhadap leukosit. Pada metode ini, jumlah parasit dihitung per sejumlah leukosit, biasanya per 200 atau 500 leukosit, kemudian dikalikan dengan jumlah leukosit per mikroliter darah. Jika jumlah leukosit aktual tidak tersedia, maka nilai leukosit diasumsikan sebesar 8.000 leukosit per mikroliter darah (Junaidin *et al.*, 2025).

Selain menggunakan jumlah leukosit asumsi, kepadatan parasit juga dapat dihitung menggunakan leukosit aktual dari pemeriksaan darah lengkap pasien. Prinsip perhitungannya sama dengan metode perhitungan kepadatan parasit dengan nilai asumsi, tetapi hasilnya lebih akurat karena memperhitungkan variasi jumlah leukosit pada setiap individu. Pendekatan ini lebih dianjurkan dalam penelitian yang membutuhkan ketepatan kuantitatif (Junaidin *et al.*, 2025).

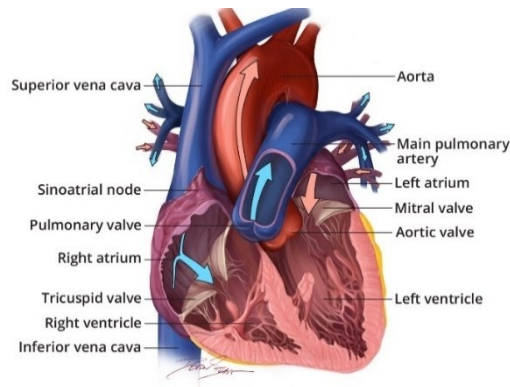
Metode lain yang dapat digunakan adalah pemeriksaan sediaan darah tipis dengan menghitung persentase eritrosit yang terinfeksi parasit. Pada metode ini, jumlah eritrosit yang mengandung parasit dihitung dan dibandingkan dengan total eritrosit yang diamati, kemudian dinyatakan dalam persentase. Metode ini lebih sering digunakan untuk identifikasi spesies *Plasmodium* dan evaluasi morfologi parasit, namun sensitivitasnya lebih rendah dibandingkan sediaan darah tebal, terutama pada parasitemia rendah (Patel *et al.*, 2025).

Selain metode kuantitatif, terdapat cara semi kuantitatif dengan menghitung jumlah parasit per lapang pandang mikroskop. Hasil pengamatan selanjutnya dikategorikan ke dalam tingkat kepadatan parasit, misalnya sangat sedikit, ringan, sedang, atau tinggi, berdasarkan jumlah parasit yang ditemukan per lapang pandang. Cara ini lebih sederhana dan cepat, tetapi kurang presisi karena sangat bergantung pada subjektivitas dan pengalaman pemeriksa, selain itu hasil pemeriksaannya tidak memberikan nilai kepadatan parasit per mikroliter darah secara pasti. Oleh karena itu, metode ini lebih sering digunakan sebagai penilaian awal daripada sebagai dasar analisis statistik (Jemere *et al.*, 2018).

2.4 Sistem Kardiovaskular

2.4.1 Anatomi

Sistem kardiovaskular adalah jaringan organ dan pembuluh darah kompleks yang bertugas mengangkut darah, oksigen, nutrisi, dan produk limbah ke seluruh tubuh manusia. Sistem ini memainkan peran penting dalam mempertahankan hidup dan menjaga kesehatan secara keseluruhan. Efisiensi dan kerumitan sistem ini yang luar biasa memastikan bahwa setiap sel dalam tubuh menerima sumber daya yang diperlukan untuk bertahan hidup dan berfungsi secara optimal (Rosa, 2023).



Gambar 7. Struktur anatomi jantung (NHLBI, 2022).

Jantung merupakan inti dari sistem kardiovaskular, terdiri dari empat ruang yang meliputi atrium kanan, ventrikel kanan, atrium kiri, dan ventrikel kiri seperti yang dapat dilihat pada Gambar 7. Darah mengalir melalui ruang-ruang ini secara siklis, mulai dari tubuh ke atrium kanan, lalu ke ventrikel kanan, dan seterusnya ke paru-paru untuk mendapatkan oksigenasi. Dari paru-paru, darah yang mengandung oksigen kembali ke atrium kiri, bergerak ke ventrikel kiri, dan dipompa keluar ke seluruh tubuh melalui aorta. Siklus ini memfasilitasi sirkulasi darah yang berkelanjutan, yang penting untuk menjaga homeostasis dan fungsi organ (Sherwood, 2016). Miokardium, atau otot jantung, bervariasi dalam ketebalannya. Seperti yang dapat dilihat pada Gambar 7 ventrikel kiri memiliki otot yang paling tebal karena membutuhkan usaha yang lebih besar untuk memompa darah ke seluruh tubuh dibandingkan dengan ventrikel kanan, yang hanya memompa darah ke paru-paru (Whiteman *et al.*, 2021).

Pembuluh darah meliputi arteri, vena, dan kapiler, masing-masing memiliki peran berbeda dalam sirkulasi kardiovaskular. Arteri mengangkut darah kaya oksigen dari jantung, sementara vena membawa kembali darah yang kekurangan oksigen. Kapiler,

pembuluh darah terkecil, menyediakan tempat untuk pertukaran nutrisi dan gas di tingkat sel (Wuche, 2022).

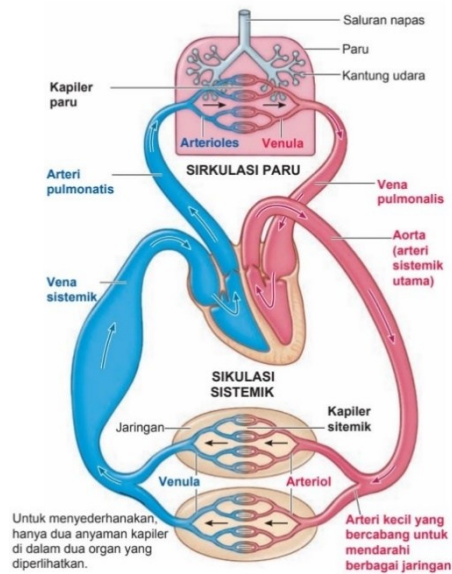
Pembuluh darah masing-masing memiliki struktur histologis yang berbeda namun dibentuk dari tiga lapisan utama, yaitu tunika intima, tunika media, dan tunika adventitia. Tunika intima adalah lapisan terdalam yang bersinggungan langsung dengan aliran darah. Lapisan ini terdiri dari *Endotelium Cell* (EC). EC berperan penting dalam regulasi aliran darah, permeabilitas, dan pengaturan tonus vaskular melalui pelepasan zat seperti *nitric oxide* (Ciccone *et al.*, 2021). Tunika media merupakan lapisan tengah yang tersusun atas otot polos dan, pada pembuluh tertentu seperti arteri besar, mengandung serat elastin. Pada arteri, tunika media berfungsi dalam mempertahankan tekanan darah dan distribusi aliran darah melalui kontraksi dan relaksasi otot polos. Tunika adventitia, lapisan terluar, tersusun atas jaringan ikat longgar yang mengandung serabut kolagen dan elastin (Lin *et al.*, 2022).

Kapiler, sebagai pembuluh darah terkecil, hanya terdiri dari lapisan endotelium dan lamina basal, tanpa tunika media atau adventitia. Struktur ini memfasilitasi pertukaran gas, nutrisi, dan produk sisa antara darah dan jaringan. Berdasarkan struktur, kapiler dibagi menjadi tiga jenis, yaitu kontinu, fenestrata, dan sinusoidal, yang masing-masing memiliki permeabilitas berbeda sesuai lokasi fungsionalnya (Hall & Hall, 2021).

2.4.2 Fisiologi

Jantung adalah organ utama dalam sistem kardiovaskular yang berfungsi sebagai pompa untuk memfasilitasi sirkulasi darah. Jantung terdiri dari empat ruang meliputi dua atrium dan dua ventrikel. Atrium kanan menerima darah deoksigenasi dari seluruh tubuh, sedangkan atrium kiri menerima darah oksigenasi dari paru-paru. Kemudian, darah mengalir ke ventrikel. Ventrikel kanan akan memompa darah

ke paru-paru untuk mendapatkan oksigen, sedangkan ventrikel kiri akan memompa darah ke seluruh tubuh (Sherwood, 2016).

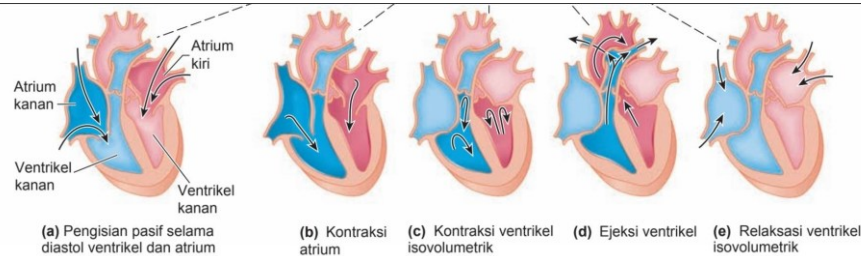


Gambar 8. Ilustrasi peredaran darah manusia (Sherwood, 2016)

Sirkulasi darah dalam tubuh dibagi menjadi sirkulasi sistemik dan sirkulasi pulmonalis seperti yang terlihat pada Gambar 8. Sirkulasi sistemik akan menyuplai darah yang kaya oksigen dari jantung ke seluruh tubuh, sedangkan sirkulasi pulmonalis membawa darah yang kaya karbon dioksida ke paru-paru untuk oksigenasi. Arteri akan membawa darah yang kaya oksigen dari jantung ke seluruh tubuh, sedangkan vena membawa darah deoksigenasi kembali ke jantung (Sherwood, 2016).

Jantung berfungsi sebagai pompa yang bekerja secara ritmis untuk menjaga aliran darah melalui sirkulasi sistemik dan pulmonal. Proses pemompaan darah dikendalikan oleh siklus jantung, yang terdiri dari serangkaian fase mekanik yang berulang yaitu fase diastolik (relaksasi) dan fase sistolik (kontraksi). Fase-fase ini dibagi lagi menjadi beberapa tahap yang menggambarkan perubahan volume dan

tekanan di ruang jantung selama satu detak jantung penuh (Sherwood, 2016).



Gambar 9. Ilustrasi fisiologi siklus jantung (Sherwood, 2016).

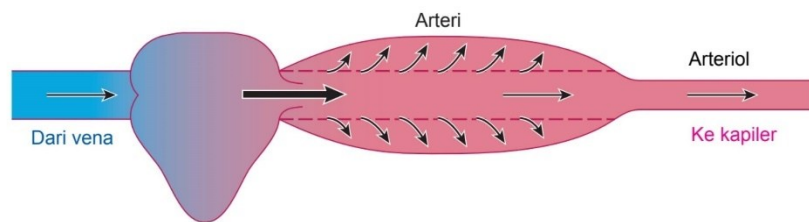
Siklus jantung merupakan rangkaian peristiwa mekanis yang berulang secara ritmis untuk memompa darah ke seluruh tubuh. Peristiwa ini melibatkan fase kontraksi (sistol) dan relaksasi (diastol) dari atrium dan ventrikel, serta perubahan tekanan dan volume darah dalam ruang-ruang jantung yang memengaruhi buka-tutupnya katup jantung. Siklus ini dimulai dengan fase diastol ventrikel, saat ventrikel dalam keadaan relaksasi, tekanan dalam ventrikel rendah, dan katup atrioventrikular (bikuspid dan trikuspid) terbuka sehingga darah mengalir pasif dari atrium ke ventrikel. Sekitar dua pertiga darah yang memenuhi ventrikel masuk secara pasif, sedangkan sisanya masuk saat atrium berkontraksi pada akhir diastol seperti yang terlihat pada Gambar 9 (Sherwood, 2016).

Selanjutnya, darah yang telah memenuhi ventrikel menyebabkan tekanan intraventrikular meningkat. Saat ventrikel mulai berkontraksi, terjadi fase sistol ventrikel yang diawali dengan kontraksi isovolumetrik, yaitu saat semua katup tertutup dan tekanan meningkat tanpa perubahan volume. Ketika tekanan ventrikel melebihi tekanan di aorta dan arteri pulmonalis, katup semilunaris (aorta dan pulmonal) terbuka, dan darah dipompa keluar ke sirkulasi sistemik dan pulmonal. Fase ini disebut fase ejeksi seperti yang dapat dilihat pada Gambar 9 (Sherwood, 2016).

Setelah itu, ventrikel kembali relaksasi memasuki fase relaksasi isovolumetrik, yaitu ketika tekanan ventrikel turun, katup semilunaris menutup, dan katup atrioventrikular belum terbuka seperti yang terlihat pada Gambar 9. Selama fase ini, tidak ada aliran darah yang masuk atau keluar dari ventrikel. Ketika tekanan ventrikel menjadi lebih rendah dari tekanan atrium, katup atrioventrikular kembali terbuka dan siklus pun berulang (Sherwood, 2016).

2.5 Tekanan Darah

2.5.1 Definisi



Gambar 10. Ilustrasi tekanan darah (Sherwood, 2016).

Tekanan darah merupakan gaya yang dihasilkan oleh darah terhadap dinding pembuluh darah, terutama arteri, sebagai akibat dari kerja pompa jantung yang memompa darah ke seluruh tubuh. Ilustrasi dapat dilihat seperti pada Gambar 10 (Hall & Hall, 2021). Tekanan darah juga didefinisikan sebagai tekanan yang dihasilkan oleh darah saat mengalir melalui arteri dan diukur dalam satuan mmHg (milimeter air raksa). Nilai dari tekanan darah dipengaruhi oleh curah jantung yang dipengaruhi oleh denyut nadi dan volume sekuncup. Selain itu, tekanan darah juga dipengaruhi oleh tahanan perifer total yang dipengaruhi oleh diameter dari pembuluh darah (Sherwood, 2016).

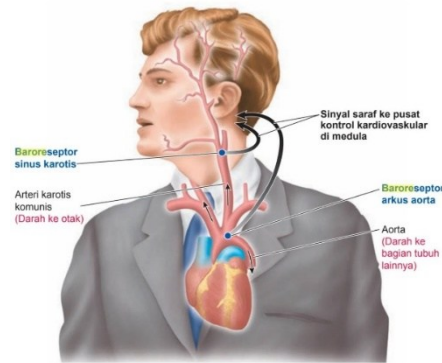
Tekanan darah dibagi menjadi dua kategori utama yaitu tekanan sistolik yang merupakan tekanan saat jantung berkontraksi dan tekanan diastolik yang diukur ketika jantung beristirahat antara detak. Standar tekanan darah normal berkisar antara 90/60 mmHg sampai 120/80 mmHg. Jika tekanan darah di atas 130/80 mmHg, maka individu tersebut dianggap hipertensi (Sherwood, 2016). Pengaturan

tekanan darah sangat penting untuk memastikan aliran darah yang cukup ke organ dan jaringan, dan disregulasi tekanan darah dapat menyebabkan komplikasi kesehatan yang parah, termasuk hipertensi dan penyakit kardiovaskular (Elsaafien *et al.*, 2021).

Tekanan darah sistolik dan diastolik memiliki beberapa perbedaan faktor yang mempengaruhinya. Tekanan darah sistolik paling utama dipengaruhi oleh curah jantung, volume sekuncup, serta elastisitas dari arteri besar seperti aorta. Saat ventrikel berkontraksi, semakin besar volume darah yang dipompa dan semakin kaku arteri besar, maka tekanan puncak yang dihasilkan akan semakin tinggi. Berbeda dengan tekanan darah diastolik yang lebih mencerminkan resistensi perifer total dan elastisitas arteriol. Pada fase diastol, jantung relaksasi sehingga aliran darah lebih ditentukan oleh hambatan dari arteri kecil. Bila arteriol mengalami vasokonstriksi atau dindingnya kehilangan elastisitas, maka resistensi perifer akan meningkat dan menyebabkan tekanan diastolik lebih tinggi (Schiffrin, 2020).

2.5.2 Regulasi

Regulasi tekanan darah merupakan proses kompleks yang melibatkan berbagai mekanisme fisiologis. Mekanisme ini melibatkan mekanisme saraf, hormonal, dan vaskular intrinsik yang bekerja sama untuk menjaga homeostasis. Sistem saraf otonom memainkan peran penting dalam pengaturan tekanan darah melalui sistem saraf simpatis dan parasimpatis. Secara khusus, sistem saraf simpatis akan memodulasi denyut jantung, kontraktilitas, dan resistensi vaskular yang semuanya secara langsung memengaruhi besarnya tekanan darah (Sherwood, 2016).



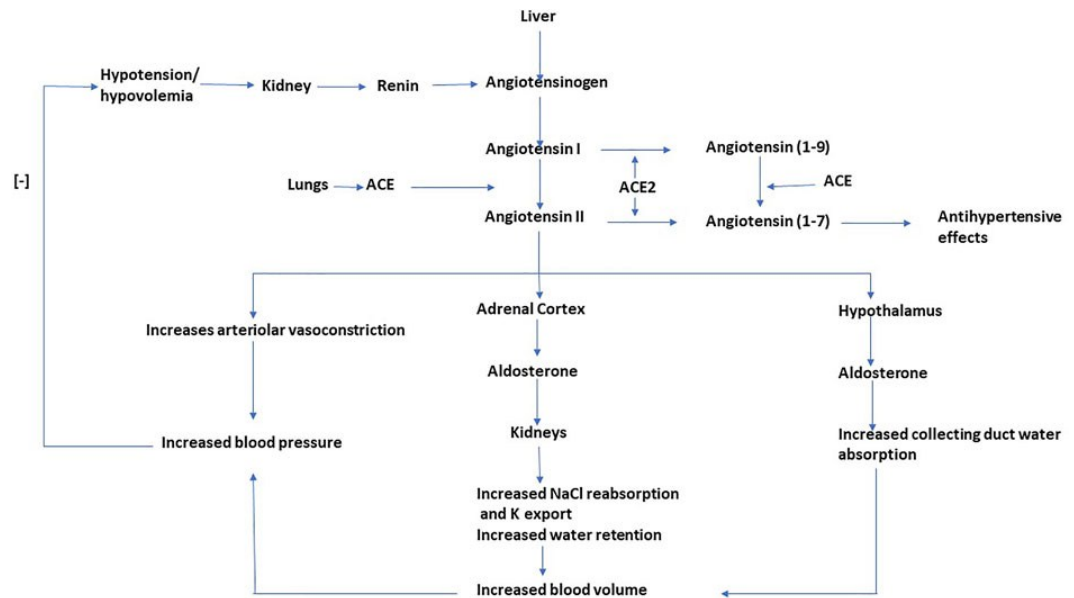
Gambar 11. Lokasi baroreseptor pada manusia (Sherwood, 2016).

Salah satu komponen utama pengaturan tekanan darah adalah lengkung barorefleks yang melibatkan baroreseptor yang merasakan perubahan tekanan darah. Terletak terutama di lengkung karotis dan aorta seperti yang dapat dilihat pada Gambar 11, reseptor ini mengirimkan informasi ke sistem saraf pusat tentang tekanan arteri. Peningkatan tekanan darah menyebabkan peningkatan aktivasi baroreseptor yang selanjutnya merangsang sistem parasimpatis dan menghambat keluaran simpatis, sehingga mengakibatkan penurunan denyut jantung dan resistensi vaskular (Sherwood, 2016).

Pengaturan mikrovaskular merupakan aspek penting lain dari pengendalian tekanan darah. Sel endotel merespons perubahan aliran dan tekanan darah dengan melepaskan faktor-faktor seperti *Nitric oxide* (NO) yang menyebabkan vasodilatasi. Respons ini penting untuk menjaga homeostasis, khususnya selama periode peningkatan aktivitas atau stres (Durante *et al.*, 2024).

Hipotalamus juga memainkan peran penting dalam regulasi neuroendokrin tekanan darah. Secara khusus, *paraventricular nucleus* (PVN) di hipotalamus mengintegrasikan sinyal hormonal dan saraf untuk memodulasi aktivitas saraf simpatik dan tekanan darah. Aktivasi neuron di PVN dapat meningkatkan aliran simpatik dan

meningkatkan tekanan darah, menunjukkan hubungan neuroendokrin antara stres dan regulasi tekanan darah (Elsaafien *et al.*, 2021).



Gambar 12. Alur mekanisme sistem RAAS (Alshahrani, 2023)

Sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) seperti yang dapat dilihat pada Gambar 12 juga memainkan peran penting dalam pengaturan tekanan darah, di mana peningkatan pelepasan renin dari ginjal menyebabkan produksi angiotensin II, yang menyebabkan vasokonstriksi dan peningkatan volume darah (Sherwood, 2016). Hubungan ini menyoroti peran ginjal dalam stabilitas tekanan darah. Gangguan fungsi ginjal sering kali menyebabkan hipertensi karena tubuh mencoba mengimbangnya dengan menahan cairan dan natrium, sehingga meningkatkan tekanan darah (Kleb & Mohammed, 2023).

Infeksi dapat memicu respons imun yang menghasilkan sitokin proinflamasi. Peningkatan kadar mediator inflamasi ini dapat menyebabkan disfungsi EC yang akan memicu terjadinya disfungsi vaskular. Selain itu, patogen dan produk inflamasi dapat menyebabkan gangguan fungsi endotel dengan menurunkan produksi

NO, meningkatkan adhesi leukosit, dan memperburuk permeabilitas pembuluh darah (Hu *et al.*, 2025).

2.5.3 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Tekanan Darah

2.5.3.1 Usia

Salah satu pengaruh dari pertambahan usia adalah terjadinya perubahan fisiologis pada sistem kardiovaskular yang berkontribusi terhadap peningkatan tekanan darah. Pada individu yang lebih tua, elastisitas pembuluh darah arteri menurun akibat proses degeneratif dinding pembuluh darah. Penurunan keelastisan dinding pembuluh darah menyebabkan tekanan sistolik meningkat karena jantung harus memompa lebih kuat untuk mengatasi resistensi perifer yang lebih besar (Laurent & Boutouyrie, 2020).

Pada usia dewasa muda (18–39 tahun), regulasi tekanan darah umumnya masih stabil karena elastisitas pembuluh darah relatif baik. Dengan demikian, kelompok usia ini sering dijadikan subjek penelitian untuk mengurangi bias akibat faktor usia. Selain itu, kelompok usia >40 tahun cenderung memiliki risiko hipertensi yang lebih tinggi serta komorbiditas lain yang dapat memengaruhi hasil penelitian (Yu *et al.* , 2020).

2.5.3.2 Indeks Massa Tubuh

Indeks Massa Tubuh (IMT) merupakan indikator sederhana untuk menilai status gizi seseorang berdasarkan perbandingan berat badan dan tinggi badan. IMT berhubungan erat dengan risiko terjadinya hipertensi. Individu dengan IMT tinggi (overweight atau obesitas) memiliki kecenderungan lebih besar mengalami peningkatan tekanan darah dibandingkan dengan individu dengan IMT normal (Xing *et al.* , 2022).

Mekanisme peningkatan tekanan darah pada IMT yang tinggi dapat dijelaskan melalui beberapa mekanisme. Pertama, obesitas meningkatkan resistensi insulin yang memicu

hiperinsulinemia, sehingga merangsang aktivitas sistem saraf simpatis dan retensi natrium oleh ginjal. Kedua, jaringan adiposa berlebih memproduksi adipokin dan sitokin proinflamasi yang berkontribusi pada disfungsi endotel dan peningkatan tonus vaskular. Keduanya dapat menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan darah pada manusia (Parvanova *et al.* , 2024).

2.5.3.3 Gangguan Sistem Endokrin

Sistem endokrin memiliki peran penting dalam pengaturan tekanan darah melalui produksi hormon yang memengaruhi fungsi ginjal, sistem saraf otonom, dan tonus vaskular. Riwayat penyakit endokrin yang tidak terkontrol, seperti diabetes melitus (DM) dan hipertiroidisme, terbukti berhubungan erat dengan gangguan regulasi tekanan darah. Pada diabetes melitus tidak terkontrol, hiperglikemia kronis menyebabkan disfungsi endotel melalui peningkatan stres oksidatif dan glikosilasi protein vaskular. Kondisi ini memicu penurunan pelepasan nitric oxide (NO) sehingga terjadi vasokonstriksi. Selain itu, resistensi insulin berperan dalam aktivasi sistem saraf simpatis dan retensi natrium di ginjal, yang akhirnya meningkatkan tekanan darah. DM juga mempercepat aterosklerosis, yang makin menurunkan elastisitas pembuluh darah dan meningkatkan tekanan darah. Sementara itu, pada hipertiroidisme tidak terkontrol, peningkatan kadar hormon tiroid (T3 dan T4) meningkatkan metabolisme basal serta sensitivitas jaringan terhadap katekolamin. Hal ini menyebabkan peningkatan denyut jantung, curah jantung, dan tekanan sistolik (Brosolo *et al.* , 2022).

2.5.3.4 Dislipidemia

Dislipidemia adalah gangguan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan kadar kolesterol total, *low density lipoprotein* (LDL), trigliserida, dan penurunan *high density lipoprotein* (HDL). Kondisi dislipidemia yang tidak terkontrol

berkontribusi pada perubahan hemodinamik dan struktur pembuluh darah yang secara langsung maupun tidak langsung memengaruhi tekanan darah. Secara patofisiologis, kadar LDL dan trigliserida tinggi mempercepat proses aterosklerosis melalui deposisi lipid pada dinding arteri yang kemudian memicu inflamasi kronis dan pembentukan plak. Plak aterosklerotik menyebabkan penurunan elastisitas pembuluh darah sehingga meningkatkan tekanan darah sistolik. Selain itu, kerusakan endotel akibat stres oksidatif dari partikel LDL teroksidasi menurunkan bioavailabilitas *nitric oxide* (NO), sehingga vasodilatasi terganggu dan terjadi kecenderungan vasokonstriksi. Di sisi lain, penurunan HDL juga berperan penting karena HDL memiliki sifat antiinflamasi dan antioksidan yang melindungi endotel. Rendahnya kadar HDL menyebabkan hilangnya mekanisme protektif ini sehingga risiko hipertensi meningkat (Lang *et al.*, 2025).

2.5.3.5 Hamil

Kehamilan merupakan kondisi fisiologis yang menyebabkan berbagai perubahan pada sistem kardiovaskular, termasuk tekanan darah. Secara normal, selama trimester pertama hingga pertengahan trimester kedua, tekanan darah cenderung menurun akibat vasodilatasi sistemik yang dimediasi oleh hormon progesteron, peningkatan produksi *nitric oxide* (NO), serta penurunan resistensi vaskular perifer. Penurunan tekanan darah ini biasanya mencapai puncaknya pada usia kehamilan 16–20 minggu, kemudian perlahan meningkat kembali hingga mendekati nilai pra-kehamilan menjelang persalinan (Cífková, 2023).

Tidak semua kehamilan mengikuti pola fisiologis tersebut. Pada sebagian wanita, kehamilan dapat memicu gangguan tekanan darah, seperti hipertensi gestasional yang muncul setelah usia

kehamilan 20 minggu tanpa disertai proteinuria, atau preeklamsia yang ditandai dengan hipertensi disertai proteinuria dan/atau kerusakan organ target akibat adanya disfungsi endotel, gangguan perfusi plasenta, serta pelepasan mediator inflamasi yang meningkatkan vasokonstriksi. Selain itu, hipotensi juga dapat terjadi pada trimester awal karena dominasi vasodilatasi, yang bila berlebihan dapat menimbulkan gejala pusing, sinkop, atau gangguan perfusi organ (Cífková, 2023).

2.5.3.6 Kebiasaan Merokok

Kebiasaan merokok dapat memengaruhi tekanan darah melalui beberapa mekanisme. Nikotin dalam rokok merangsang sistem saraf simpatis yang akan meningkatkan pelepasan katekolamin (adrenalin dan noradrenalin), sehingga terjadi peningkatan denyut jantung, kontraktilitas miokard, dan vasokonstriksi perifer. Kondisi ini menyebabkan peningkatan tekanan darah, terutama tekanan darah sistolik, meskipun sifatnya dapat bersifat sementara. Selain itu, merokok jangka panjang menyebabkan kerusakan endotel, menurunkan bioavailabilitas *nitric oxide* (NO), meningkatkan stres oksidatif, serta mempercepat proses aterosklerosis yang berujung pada hipertensi kronis (Vallée, 2023).

2.5.3.7 Konsumsi Minuman Beralkohol

Konsumsi minuman beralkohol juga memiliki hubungan yang kompleks dengan tekanan darah. Konsumsi alkohol dalam jumlah kecil hingga sedang pada beberapa individu dapat menimbulkan efek vasodilatasi sementara, namun konsumsi berlebihan atau kronis terbukti meningkatkan risiko hipertensi. Mekanisme yang mendasari hal ini antara lain melalui stimulasi sistem saraf simpatis, peningkatan kadar kortisol, aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), serta peningkatan stres oksidatif yang mengganggu fungsi endotel (Vallée, 2023).

2.5.4 Pengukuran Tekanan Darah

Pengukuran tekanan darah dapat diukur secara tidak langsung dengan menggunakan alat sfignomanometer. Pengukuran dengan metode tidak langsung tersebut lebih mudah dilakukan dan cukup akurat. Sfignomanometer merupakan alat yang terdiri dari manset yang dapat dikembangkan, pompa udara, manometer (pengukur tekanan), dan stetoskop. Proses pengukuran dilakukan dengan melilitkan manset di lengan atas pasien, kemudian dipompa hingga tekanan melebihi tekanan sistolik sehingga menghentikan aliran darah di arteri brakialis. Selanjutnya, tekanan udara dalam manset secara perlahan dikurangi sambil dipantau menggunakan stetoskop (Sherwood, 2016).

Tekanan darah sistolik ditandai dengan bunyi denyutan pertama (bunyi Korotkoff fase I) yang muncul akibat kembalinya aliran darah saat tekanan manset mulai lebih rendah dari tekanan sistolik. Tekanan darah diastolik ditentukan ketika bunyi denyutan tersebut menghilang (bunyi Korotkoff fase V) yang menunjukkan bahwa aliran darah kembali menjadi laminar dan tidak lagi terdengar. Pengukuran ini dapat dilakukan secara manual atau digital, dan hasilnya dinyatakan dalam satuan milimeter air raksa (mmHg), dengan format umum berupa dua angka (sistolik/diastolik) (Sherwood, 2016).

Pengukuran tekanan darah dengan alat digital sudah tersedia. Alat yang digunakan sudah terintegrasi antara manset, sensor tekanan, dan sistem elektronik yang secara otomatis mengukur dan menampilkan hasil. Setelah manset dipasang di lengan, alat akan memompa udara secara otomatis hingga tekanan melebihi tekanan sistolik, lalu perlahan mengempis sambil sensor tekanan menangkap osilasi (getaran tekanan) yang terjadi akibat aliran darah. Berdasarkan analisis amplitudo dan pola osilasi tersebut, perangkat akan menghitung nilai tekanan sistolik, diastolik, dan denyut nadi (Sharman *et al.*, 2023).

2.6 Hubungan Malaria dengan Perubahan Kardiovaskular

2.6.1 Respons Inflamasi Sistemik

Infeksi eritrositik pada *Plasmodium vivax* memicu aktivasi sistem imun bawaan melalui pengenalan antigen parasit oleh reseptor pengenalan pola (*pattern recognition receptors*), seperti *Toll-like receptors* (TLR-2, TLR-4) pada makrofag, monosit, dan sel endotel. Aktivasi ini menstimulasi pelepasan sitokin proinflamasi, seperti IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , dan TNF- α . IL-1 dan TNF- α memiliki peran sentral dalam memicu demam melalui stimulasi hipotalamus untuk meningkatkan set point suhu tubuh melalui produksi prostaglandin E2 (PGE2). IL-6 turut berperan dalam fase akut inflamasi, sedangkan IL-8 bertindak sebagai kemokin yang merekrut neutrofil ke lokasi infeksi, memperkuat respon inflamasi lokal dan sistemik (Antonelli *et al.*, 2020).

Interleukin-6 (IL-6) adalah salah satu sitokin proinflamasi utama yang dilepaskan oleh makrofag, monosit, dan sel endotel sebagai respons terhadap infeksi, termasuk infeksi *Plasmodium vivax*. Peningkatan kadar IL-6 mencerminkan adanya aktivasi inflamasi sistemik yang dapat memicu disfungsi endotel, meningkatkan risiko trombosis, dan mengubah regulasi hemodinamik vaskular. Kadar IL-6 yang tinggi juga berhubungan dengan penurunan aktivitas ADAMTS13, yaitu enzim protease yang berfungsi mencegah terjadinya trombosis mikrovaskular melalui pemecahan multimer besar von Willebrand factor (vWF). Penurunan aktivitas ADAMTS13 meningkatkan risiko pembentukan trombus pada mikrosirkulasi yang dapat meningkatkan resistensi perifer (Santos *et al.*, 2021).

TNF, IFN- γ dan IL-10 mengalami peningkatan pada pasien yang terinfeksi oleh *Plasmodium vivax*. Ketiganya merupakan produk yang dihasilkan dari aktivasi sel T. Peningkatan kadar TNF berkaitan hubungannya dengan penghambatan pada sel-sel progenitor eritroid seperti *burst-forming unit-erythroid* (BFU-E) dan *CFU-erythroid*

(CFU-E). IFN- γ juga merupakan penghambat dari eritropoiesis yang kuat. TNF dan IFN memiliki kemampuan untuk mempercepat terjadinya apoptosis pada prekursor eritrosit berinti, mengganggu ekspresi dan regulasi faktor transkripsi spesifik yang mengendalikan diferensiasi eritroid, dan juga kemampuan untuk mengganggu produksi eritropoietin. Proses eritropoiesis yang terganggu menyebabkan keadaan hipoksia. Keadaan tersebut menginduksi pelepasan angiotensin II yang merupakan vasokonstriktor pembuluh darah (Castro-Gomes *et al.*, 2014).

2.6.2 Hemolisis

Pada fase eritrositik, *Plasmodium vivax* akan mencerna hemoglobin sebagai sumber utama asam amino, melepaskan metabolit protoporfirin yang beracun. *Plasmodium vivax* mengakibatkan penghancuran eritrosit yang tidak terinfeksi hingga empat kali lebih banyak dibandingkan *Plasmodium falciparum*. Pada infeksi *Plasmodium falciparum*, setiap satu eritrosit terinfeksi akan diikuti penghancuran sekitar 8,5 eritrosit yang tidak terinfeksi, sedangkan pada infeksi *Plasmodium vivax* jumlah ini diperkirakan mencapai 34 eritrosit (Antonelli *et al.*, 2020). Proses hemolisis dapat menghasilkan senyawa-senyawa ke dalam sirkulasi darah. Salah satunya adalah senyawa arginase-1, senyawa tersebut akan mengkonversi L-arginine menjadi ornithin dan urea. Senyawa tersebut akan berkompetisi dengan *Nitric oxide Synthase* (NOS) yang juga menggunakan L-arginine sebagai substrat untuk menghasilkan *Nitric oxide* (NO) (Schaid *et al.*, 2023). Penurunan kadar NO tersebut dapat mempengaruhi nilai tekanan darah (Norouzzadeh *et al.*, 2025).

Terjadinya hemolisis pada infeksi *Plasmodium vivax* akan menyebabkan anemia pada pasien malaria. Anemia pada malaria, termasuk infeksi *Plasmodium vivax*, timbul melalui mekanisme yang kompleks namun dapat dikelompokkan menjadi dua kategori utama. Kategori pertama adalah *destruction of red blood cells* (RBC), yang

mencakup penghancuran eritrosit di sirkulasi perifer, limpa, dan bahkan di sumsum tulang. Eritrosit yang terinfeksi parasit akan mengalami lisis pada akhir siklus schizogoni, melepaskan merozoit dan sisa metabolisme parasit ke dalam sirkulasi. Kategori kedua adalah *dyseerythropoiesis*, yaitu gangguan dalam pembentukan eritrosit baru di sumsum tulang (Castro-Gomes *et al.*, 2014).

Penghancuran eritrosit pada infeksi *Plasmodium vivax* memicu peningkatan stres oksidatif. Pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) akibat proses hemolisis akan menstimulasi aktivasi inflammasom. Aktivasi inflammasom tersebut meningkatkan produksi sitokin proinflamasi. Selain itu, peningkatan kadar ROS pada infeksi *Plasmodium vivax* turut menurunkan kadar NO, yang pada akhirnya dapat memicu peningkatan tekanan darah (Gallo *et al.*, 2022).

Pada kondisi normal, tubuh merespons kehilangan eritrosit dengan meningkatkan produksi eritrosit baru (eritropoiesis). Namun, pada infeksi *Plasmodium vivax* terjadi peningkatan sitokin proinflamasi yang mengganggu proses eritropoiesis (Castro-Gomes *et al.*, 2014). Anemia memiliki hubungan yang positif dengan tekanan darah sistolik, namun berbanding terbalik dengan tekanan darah diastolik (Gela *et al.*, 2023).

2.6.3 Disfungsi Endotel

Disfungsi Endotel merupakan kondisi ketika sel-sel endotel yang melapisi pembuluh darah mengalami gangguan fungsi, termasuk penurunan kemampuan vasodilatasi, peningkatan permeabilitas, aktivasi prokoagulan, dan peningkatan ekspresi molekul adhesi. Pada infeksi *Plasmodium vivax*, disfungsi endotel terjadi akibat interaksi langsung antigen parasit dan produk-produk degradasinya dengan reseptor pada permukaan sel endotel, serta stimulasi tidak langsung melalui pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6. Aktivasi ini memicu peningkatan ekspresi molekul adhesi seperti ICAM-1, pelepasan mediator dari WPB seperti *von Willebrand factor*

(vWF) dan P-selectin, serta pelepasan angiopoietin-2 (ANG-2) dan sindekan-1 (SDC1) yang menjadi penanda kerusakan glikokaliks endotel (Woodford *et al.*, 2020).

Pada kondisi inflamasi, sel endotel melepaskan berbagai mediator dari *Weibel-Palade bodies*, termasuk osteoprotegerin. Peningkatan kadar osteoprotegerin mencerminkan aktivasi endotel dan berperan dalam menghambat jalur pensinyalan *receptor activator of nuclear factor kappa B ligand* (RANKL) yang pada kondisi normal mendukung aktivasi *endothelial nitric oxide synthase*. Hambatan terhadap jalur ini menyebabkan penurunan produksi *nitric oxide*, suatu vasodilator utama yang berfungsi menjaga relaksasi pembuluh darah dan stabilitas tekanan darah. Penurunan bioavailabilitas *nitric oxide* mengakibatkan peningkatan tonus vaskular dan resistensi vaskular perifer (Nair *et al.*, 2025).

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa tingkat kepadatan parasit pada *Plasmodium vivax* berkorelasi dengan derajat aktivasi endotel. Penelitian menunjukkan bahwa pasien malaria *Plasmodium vivax* non-berat menunjukkan peningkatan signifikan biomarker endotel seperti sVCAM-1, ANG-2, dan SDC1, disertai penurunan kadar nitrit plasma (Alencar-Filho *et al.*, 2016). Studi lain melaporkan bahwa total *parasite biomass* memiliki hubungan erat dengan gangguan fungsi endotel dan perubahan parameter hematologis. Terjadi peningkatan yang signifikan pada marker *Endothelial Cell* (EC) *activation* dan prokoagulan (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, dan P-selectin) pada pasien yang memiliki nilai *parasite biomass* yang lebih tinggi. Mekanisme ini menjembatani hubungan antara kepadatan parasit dan perubahan tekanan darah (Silva-Filho *et al.*, 2021).

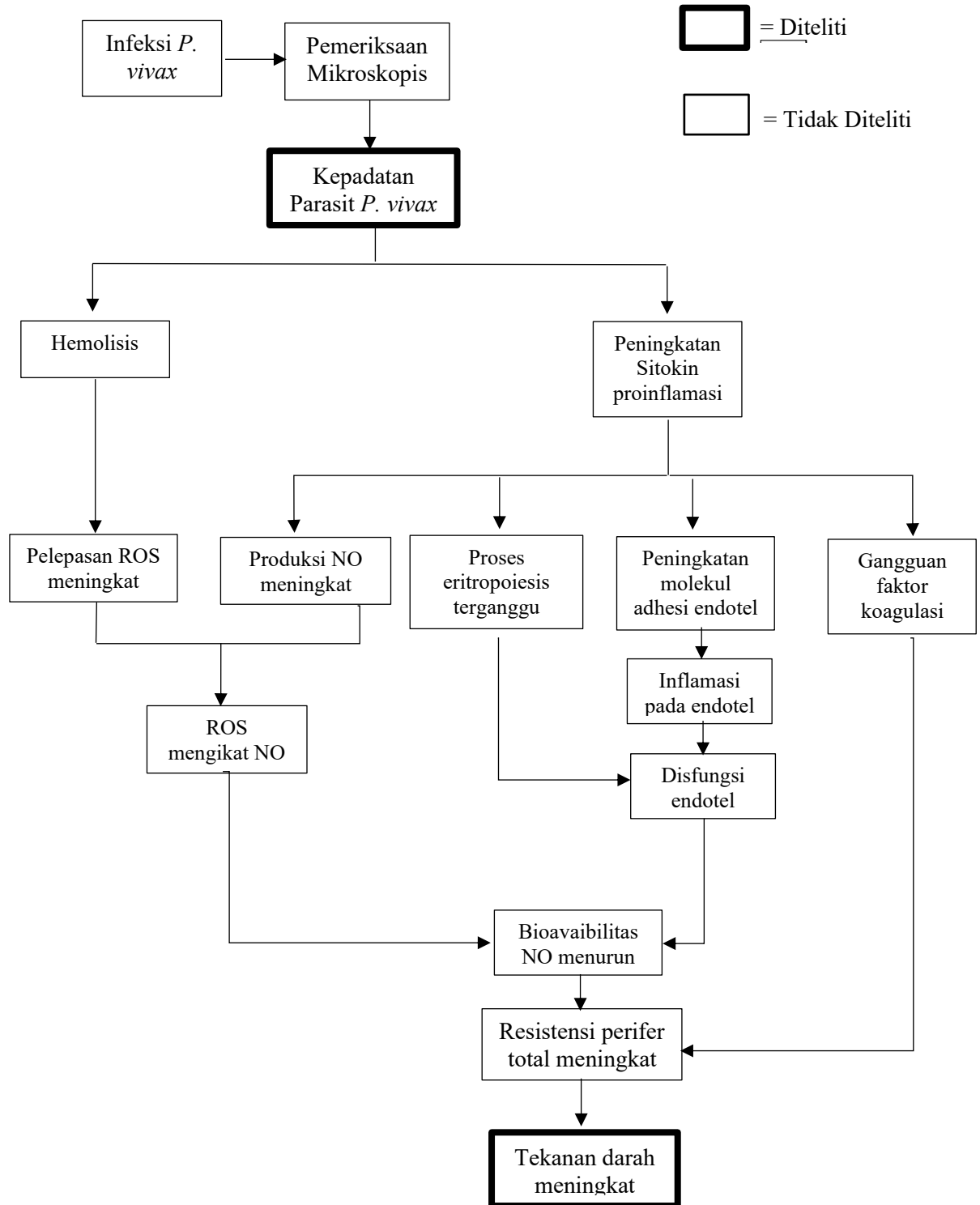
2.6.4 Perubahan Struktur dan Fungsi Kardiovaskular

Infeksi *Plasmodium vivax* tidak hanya memengaruhi sistem hematologi dan vaskular, tetapi juga dapat menyebabkan perubahan pada struktur dan fungsi jantung, bahkan pada kasus yang secara klinis

tidak tergolong malaria berat. Mekanisme yang mendasarinya melibatkan banyak faktor, melibatkan respons inflamasi sistemik, disfungsi endotel, peningkatan beban hemodinamik, serta efek toksik langsung dari produk metabolit parasit. Suatu penelitian *echocardiography* menemukan pada pasien malaria *Plasmodium vivax* non-berat menunjukkan adanya dilatasi ventrikel kiri yang ditandai dengan peningkatan diameter sistolik akhir (*end-systolic diameter*) dan volume diastolik akhir (*end-diastolic volume*), disertai penurunan fraksi ejeksi dan *endocardial fractional shortening*. Ventrikel kanan juga mengalami dilatasi yang terlihat dari peningkatan luas diastolik dan sistolik (Alencar-Filho *et al.*, 2016).

2.7 Kerangka Teori

Berdasarkan penjelasan di atas dan penelitian-penelitian yang telah ada sebelumnya maka dapat disusun kerangka teori sebagai berikut:



Gambar 13. Kerangka Teori ((Antonelli *et al.*, 2020; Castro-Gomes *et al.*, 2014; Gallo, Volpe and Savoia, 2022; Gela *et al.*, 2023; Norouzzadeh *et al.*, 2025; Schaid *et al.*, 2023; Scioli *et al.*, 2020; Silva-Filho *et al.*, 2021)

2.8 Kerangka Konsep

Berdasarkan penjelasan di atas dan penelitian-penelitian yang telah ada sebelumnya maka dapat disusun kerangka konsep sebagai berikut:



2.9 Hipotesis Penelitian

Ho:

Tidak terdapat hubungan antara nilai kepadatan parasit *Plasmodium vivax* dengan tekanan darah sistolik dan diastolik pada pasien malaria di Puskesmas Hanura tahun 2025.

Ha:

Terdapat hubungan antara kepadatan parasit *Plasmodium vivax* dengan tekanan darah sistolik pada pasien malaria di Puskesmas Hanura tahun 2025.

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain penelitian kuantitatif analitik observasional dengan pendekatan *Cross-sectional*. Desain ini dipilih karena penelitian bertujuan untuk mengetahui hubungan antara dua variabel, yaitu kepadatan parasit *Plasmodium vivax* sebagai variabel independen dan tekanan darah sebagai variabel dependen pada satu waktu pengukuran (Wang & Cheng, 2020).

Pendekatan *cross-sectional* memungkinkan peneliti untuk mengamati dan menganalisis hubungan antara kepadatan parasit dan respons kardiovaskular pasien secara simultan pada saat diagnosis malaria dilakukan. Data kepadatan parasit akan diperoleh melalui pemeriksaan mikroskopis dari apusan darah tebal dan tipis, sementara data tekanan darah akan didapatkan dari pengukuran menggunakan *spychmomanometer*. Penelitian ini dilaksanakan di Puskesmas Hanura selama periode tertentu pada tahun 2025 dan mencakup pasien yang telah terdiagnosis malaria akibat infeksi *Plasmodium vivax* berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Pengambilan data tekanan darah pasien, data denyut nadi pasien, dan sampel darah untuk menganalisis hubungan kepadatan parasit *Plasmodium vivax* terhadap beban kerja jantung dilakukan di Puskesmas Hanura. Terdapat beberapa alasan dipilihnya Puskesmas Hanura sebagai tempat penelitian:

1. Puskesmas Hanura terletak di Kecamatan Teluk Pandan yang merupakan daerah dengan jumlah kasus malaria tertinggi di Kabupaten Pesawaran.
2. Berdasarkan data surveilans puskesmas, Puskesmas Hanura memiliki jumlah kasus malaria vivax yang cukup untuk pengambilan sampel.
3. Secara geografis, lokasi Puskesmas Hanura mudah dijangkau dari pusat kota Bandar Lampung.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan pada bulan September – November tahun 2025.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien yang terdiagnosis malaria akibat infeksi *Plasmodium vivax* di Puskesmas Hanura selama periode Oktober - November tahun 2025.

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel dalam penelitian ini adalah pasien malaria akibat infeksi *Plasmodium vivax* yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, serta hadir di Puskesmas Hanura selama waktu pelaksanaan penelitian. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *consecutive sampling*, yaitu semua pasien yang datang secara berurutan dan memenuhi syarat akan diikutsertakan hingga jumlah sampel terpenuhi. Penentuan besar sampel menggunakan program G Power versi 3.1.9.7, yaitu *software* yang umum digunakan secara internasional untuk perhitungan kekuatan statistik (*power analysis*) dalam penelitian kuantitatif (Kang, 2021).

Perhitungan dilakukan dengan menggunakan rumus Fisher Z:

$$n = 3 + \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{z_r^2}$$

n = jumlah sampel minimal.

$Z_{1-\alpha/2}$ = nilai Z dari distribusi normal standar untuk tingkat signifikansi.

$Z_{1-\beta}$ = nilai Z untuk power penelitian.

z_r = hasil transformasi Fisher dari *expected r*.

Untuk menemukan nilai z_r digunakan rumus:

$$z_r = \frac{1}{2} \times \ln\left(\frac{1+r}{1-r}\right)$$

r = nilai koefisien korelasi

Tabel 3. Nilai koefisien korelasi

Nilai r	Interpretasi
0,90 – 1,00	Korelasi sangat tinggi
0,70 – 0,89	Korelasi tinggi
0,50 – 0,69	Korelasi sedang
0,30 – 0,49	Korelasi rendah
0,00 – 0,29	Korelasi sangat rendah

Sumber: (Welz *et al.* ., 2020)

Penentuan besar sampel penelitian dengan menggunakan rumus Fisher Z dilakukan melalui beberapa tahapan. Langkah pertama adalah menentukan nilai koefisien korelasi (r) yang diharapkan dari penelitian. Untuk menentukan r maka dapat mengacu pada Tabel 3. Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya, maka penelitian ini

menggunakan nilai $r=0,30$. Setelah menentukan nilai r maka maka didapatkan

$$\begin{aligned} z_r &= \frac{1}{2} \times \ln\left(\frac{1+0,3}{1-0,3}\right) \\ z_r &= \frac{1}{2} \times \ln\left(\frac{1,3}{0,7}\right) \\ z_r &= \frac{1}{2} \times \ln(1,857) \\ z_r &= \frac{1}{2} \times 0,619 \\ z_r &= 0,309 \end{aligned}$$

Selanjutnya, ditentukan nilai α (tingkat kesalahan tipe I) dan β (tingkat kesalahan tipe II). Dengan $\alpha=0,05$ dan $\beta=0,20$, didapatkan nilai dari $Z_{1-\alpha/2}=Z_{0,975}$ dan nilai dari $Z_{1-\beta}=Z_{0,8}$. Tabel *Z-score* digunakan untuk melihat nilai dari Z yang dibutuhkan.

$$\begin{aligned} Z_{1-\alpha/2} &= Z_{1-\frac{0,05}{2}} = Z_{0,975} \\ Z_{0,975} &= 1,96 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} Z_{1-\beta} &= Z_{1-0,2} = Z_{0,8} \\ Z_{0,8} &= 0,84 \end{aligned}$$

Setelah didapatkan semua nilai komponen yang dibutuhkan untuk menentukan jumlah sampel untuk penelitian analisis korelasi dengan menggunakan rumus Fisher-Z, maka bisa dihitung sebagai berikut:

$$n = 3 + \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{z_r^2}$$

$$n = 3 + \frac{(Z_{0,975} + Z_{0,8})^2}{0,309^2}$$

$$n = 3 + \frac{(1,96 + 0,84)^2}{0,095481}$$

$$n = 3 + \frac{7,84}{0,095481}$$

$$n = 85,09$$

Hasil perhitungan jumlah sampel minimal dalam penelitian ini diperoleh sebesar 85,09.

3.4 Identifikasi Variabel Penelitian

3.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah kepadatan parasit *Plasmodium vivax*, diukur berdasarkan jumlah parasit per mikroliter darah melalui pengamatan mikroskopis.

3.4.2 Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah tekanan darah yang diukur sebagai respons tubuh terhadap malaria akibat infeksi *Plasmodium vivax*.

3.5 Kriteria Sampel

3.5.1 Kriteria Inklusi

1. Pasien dengan diagnosis malaria tanpa komplikasi akibat infeksi *Plasmodium vivax* yang dikonfirmasi melalui pemeriksaan mikroskopik.
2. Usia dewasa muda (18-39 tahun).
3. IMT dalam batas normal (18,5-24,9).

4. Tidak dalam keadaan gawat darurat atau penurunan kesadaran saat pemeriksaan.
5. Belum mendapatkan pengobatan antimalaria sebelum dilakukan pemeriksaan awal.

3.5.2 Kriteria Eksklusi

1. Pasien memiliki riwayat hipertensi kronik atau penyakit jantung.
2. Pasien memiliki riwayat penyakit endokrin tidak terkontrol (hipertiroid dan DM).
3. Pasien memiliki riwayat dislipidemia
4. Pasien menderita infeksi lain secara bersamaan (DBD, tifus, atau sepsis).
5. Pasien mengonsumsi obat-obatan yang memengaruhi tekanan darah dan denyut jantung, seperti antihipertensi atau antiaritmia.
6. Pasien wanita hamil.
7. Pasien memiliki kebiasaan merokok.
8. Pasien memiliki kebiasaan konsumsi minuman beralkohol

3.6 Definisi Operasional

Definisi operasional dibuat untuk mempermudah pemahaman mengenai variabel penelitian sekaligus menjaga konsistensi dalam proses pengukuran. Definisi operasional memuat penjelasan mengenai variabel, indikator yang digunakan, cara pengukuran, serta skala yang dipakai, sehingga dapat menjadi acuan dalam proses pengumpulan maupun analisis data. Adapun definisi operasional variabel dalam penelitian ini disajikan pada Tabel 4.

Tabel 4. Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Kepadatan Parasit	Jumlah parasit <i>Plasmodium vivax</i> per mikroliter darah, yang dihitung melalui pemeriksaan mikroskopis apusan darah tipis dan tebal.	Mikroskop cahaya dan <i>tally counter</i> (penghitung) dengan perhitungan parasit per 200 leukosit	Angka absolut parasit/ μ L (misal: 1.500 parasit/ μ L)	Rasio
Tekanan Darah	Tekanan darah pasien yang diukur saat istirahat, sebelum pemberian obat, dan diukur dua kali oleh petugas medis terlatih.	<i>Sphygmomanometer</i> digital/manual standar rumah sakit	mmHg (misal: 120 mmHg)	Rasio

3.7 Instrumen, dan Bahan Penelitian

3.7.1 Instrumen Penelitian

Berikut ini merupakan instrumen yang digunakan dalam proses penelitian:

1. Mikroskop cahaya

Alat yang digunakan untuk mengamati apusan darah tipis berfungsi untuk identifikasi jenis *Plasmodium*, sedangkan apusan darah tebal digunakan untuk menghitung kepadatan parasit *Plasmodium vivax* dalam darah pasien.

2. *Sphygmomanometer*

Alat yang digunakan untuk mengukur tekanan darah sistolik dan diastolik pasien sebagai bagian dari penilaian beban kerja jantung.

3. G Power

Software yang digunakan untuk menentukan ukuran sampel penelitian

4. *Software* analisis data

Software yang digunakan untuk melakukan analisis data statistik penelitian.

3.7.2 Bahan Penelitian

Berikut ini merupakan bahan yang digunakan dalam proses penelitian:

1. Sediaan darah kapiler (dari ujung jari)

Merupakan sampel darah yang digunakan untuk pembuatan apusan darah tebal dan tipis guna pemeriksaan mikroskopis parasit malaria.

2. Slide kaca mikroskop dan cover slip

Digunakan sebagai media tempat apusan darah yang akan diperiksa di bawah mikroskop.

3. Pewarna Giemsa 3-10%

Berfungsi untuk mewarnai sediaan darah agar parasit malaria dapat terlihat lebih jelas saat diamati di bawah mikroskop.

4. Sarung tangan steril dan kapas alkohol
Berfungsi menjaga prinsip aseptis selama proses pengambilan darah kapiler dari pasien.
5. Alat tulis / label pasien
Digunakan untuk memberi penanda pada slide mikroskop serta mencatat data identitas pasien secara sistematis dan rapih.

3.8 Prosedur dan Alur Penelitian

3.8.1 Persiapan Penelitian

1. Menyusun proposal penelitian dan memperoleh persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan.
2. Mengurus izin penelitian ke Dinas Kesehatan dan Puskesmas Hanura sebagai lokasi penelitian.
3. Menyiapkan instrumen penelitian seperti:
 - a. Lembar observasi data klinis.
 - b. Alat pengukur (sphygmomanometer).
 - c. Kaca objek, Giemsa, mikroskop.

3.8.2 Prosedur Pengumpulan Data

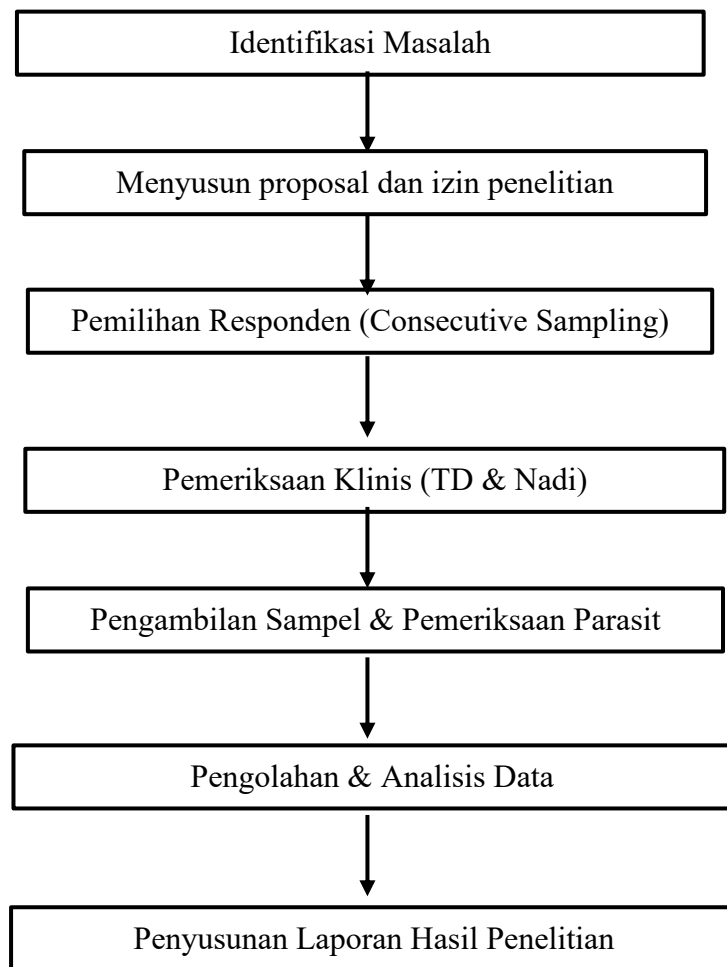
1. Pengumpulan data klinis dan pengukuran tekanan darah:
 - a. Pihak puskesmas melakukan pengukuran dan mencatat tekanan darah sistolik dan diastolik pasien menggunakan *sphygmomanometer*.
 - b. Data tambahan seperti riwayat penyakit jantung, riwayat penyakit endokrin, riwayat dislipidemia, kebiasaan merokok, riwayat pengobatan, dan status kehamilan dicatat untuk mendukung analisis dan mengontrol faktor perancu.
2. Pengumpulan data kepadatan parasit malaria:

Pemeriksaan mikroskopis sediaan darah merupakan metode *gold standard* dalam mendeteksi *Plasmodium vivax* dan menghitung kepadatan parasit di dalam darah.

 - a. Pengambilan spesimen darah
 - Darah diambil dari ujung jari pasien menggunakan lancet steril.

- Membuat sediaan apus darah pada kaca objek yang bersih.
 - Kaca objek diberi label kode pasien menggunakan pensil kaca/spidol permanen.
- b. Pewarnaan Giemsa
- Sediaan darah tipis difiksasi menggunakan metanol selama 30 detik.
 - Kedua sediaan direndam dalam larutan Giemsa 10% selama 10-15 menit.
 - Setelah selesai, kaca objek dibilas dengan air bersih dan dikeringkan secara vertikal.
- c. Pemeriksaan mikroskopis
- Pemeriksaan dilakukan dengan mikroskop cahaya menggunakan lensa imersi (1000x).
 - Sediaan apus darah tipis digunakan untuk identifikasi morfologi *Plasmodium vivax*.
 - Sediaan darah tebal digunakan untuk menghitung jumlah parasit per 200 leukosit.
 - Kepadatan parasit dihitung dengan rumus:
- $$\text{Kepadatan parasit (parasit}/\mu\text{L)} = \left(\frac{\text{Jumlah parasit}}{200} \right) \times \text{Nilai leukosit pasien}$$

3.8.3 Alur Penelitian



3.9 Manajemen Data

3.9.1 Sumber Data

1. Tekanan darah sistolik dan diastolik, diukur menggunakan *sphygmomanometer* oleh petugas medis terlatih.
2. Kepadatan parasit *Plasmodium vivax* yang diperoleh dari hasil pemeriksaan mikroskopis terhadap apusan darah tebal pasien.
3. Data mengenai identitas dasar pasien seperti usia, jenis kelamin, dan IMT didapatkan dari anamnesis dan pengukuran langsung terhadap pasien.

3.9.2 Analisis Data

3.9.2.1 Analisis *Univariat*

Analisis univariat dilakukan untuk menggambarkan distribusi dan karakteristik setiap variabel yang diteliti. Variabel yang dianalisis secara univariat meliputi:

1. Tekanan darah sistolik
2. Tekanan darah diastolik
3. Kepadatan parasit *Plasmodium vivax*
4. Usia
5. Jenis kelamin
6. IMT

Hasil analisis univariat akan disajikan dalam bentuk tabel ukuran pemusatan (rata-rata, median) serta ukuran penyebaran (simpangan baku, nilai minimum-maksimum).

3.9.2.2 Analisis *Bivariat*

Analisis bivariat pada penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kepadatan parasit *Plasmodium vivax* (variabel independen) dengan tekanan darah (variabel dependen). Sebelum dilakukan uji bivariat, terlebih dahulu dilakukan uji normalitas menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov, karena jumlah sampel dalam penelitian ini melebihi 60. Uji normalitas diperlukan untuk menentukan apakah data memenuhi asumsi distribusi normal yang menjadi salah satu syarat penggunaan analisis parametrik (Demir, 2022).

Selain normalitas, uji parametrik juga memiliki syarat bahwa data berbentuk numerik, memiliki hubungan linier antar variabel, serta memenuhi asumsi data homogen. Apabila syarat-syarat ini terpenuhi, maka analisis parametrik dapat dilakukan (Ledolter *et al.*, 2020).

Apabila distribusi data kepadatan parasit tidak normal, maka dilakukan transformasi data. Data kepadatan parasit umumnya

memiliki distribusi miring ke kanan (*positively skewed*) akibat adanya variasi besar antar subjek. Untuk mengatasi hal ini digunakan transformasi logaritma dengan tujuan memperbaiki distribusi agar lebih mendekati normal. Transformasi data dapat dilakukan maksimal dua kali (Kong *et al.*, 2021).

Pemilihan jenis uji bivariat disesuaikan dengan hasil uji normalitas. Jika data setelah transformasi menunjukkan distribusi normal dan memenuhi syarat uji parametrik lainnya, maka digunakan uji korelasi Pearson yang merupakan uji parametrik. Sebaliknya, jika data tetap tidak berdistribusi normal atau tidak memenuhi asumsi uji parametrik, maka digunakan uji korelasi Spearman yang tidak memerlukan asumsi normalitas karena termasuk uji non-parametrik (El-Hashash & Shiekh, 2022).

Tingkat signifikansi yang digunakan dalam penelitian ini adalah $p < 0,05$. Artinya, hasil analisis dianggap bermakna secara statistik apabila nilai p lebih kecil dari 0,05, yang menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara kepadatan parasit dan tekanan darah.

3.10 Etika Penelitian

Penelitian ini telah memperoleh persetujuan dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung sebagaimana tercantum dalam surat keterangan etik nomor: 4803/UN26.18/PP.05.02.00/2025. Peneliti berkomitmen menjaga kerahasiaan identitas seluruh responden serta merahasiakan setiap informasi yang dikumpulkan. Data yang diperoleh hanya digunakan untuk kepentingan ilmiah dalam penelitian ini dan tidak akan disebarluaskan kepada pihak lain tanpa izin sesuai ketentuan etik yang berlaku.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan Penelitian

Kesimpulan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Hasil penelitian menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara nilai kepadatan parasit *Plasmodium vivax* dengan tekanan darah pada pasien malaria di Puskesmas Hanura tahun 2025.
2. Hasil penelitian menunjukkan terdapat hubungan signifikan tetapi dengan nilai korelasi yang lemah antara kepadatan parasit *Plasmodium vivax* dengan tekanan darah sistolik.
3. Hasil penelitian menunjukkan terdapat hubungan signifikan tetapi dengan nilai korelasi yang lemah antara kepadatan parasit *Plasmodium vivax* dengan tekanan darah diastolik.

5.2 Saran

Penelitian selanjutnya disarankan untuk menggunakan alat pengukuran tekanan darah dengan standar emas, seperti sphygmomanometer raksa. Pengukuran biomarker inflamasi seperti CRP, IL-6, TNF- α , dan kadar *nitric oxide* perlu dipertimbangkan untuk menjelaskan mekanisme fisiologis yang mendasari hubungan antara parasitemia *Plasmodium vivax* dan perubahan tekanan darah. Variabel perancu seperti tingkat stres, status hidrasi dan aktivitas fisik sebelum pengukuran juga perlu dikendalikan agar hasil yang diperoleh lebih akurat.

DAFTAR PUSTAKA

- Alencar-Filho AC, Lacerda MV, Alecrim MG, Alexandre MA, Nogueira F, Siqueira AM. 2016. *Cardiovascular changes in patients with non-severe Plasmodium vivax malaria*. IJC Heart Vasc. 11:12–16.
- Alshahrani S. 2023. *Renin–angiotensin–aldosterone pathway modulators in chronic kidney disease: A comparative review*. Front Pharmacol. 14:1101068.
- Antonelli LR, Junqueira C, Vinetz JM, Golenbock DT, Ferreira MU, Gazzinelli RT. 2020. *The immunology of Plasmodium vivax malaria*. Immunol Rev. 293(1):163–189.
- Anvikar AR, Shah N, Dhariwal AC, Sonal GS, Mishra N, Sharma RS. 2020. *Clinical and epidemiological characterization of severe Plasmodium vivax malaria in Gujarat, India*. Virulence. 11(1):730–738.
- Arcelia F, Pratita W, Pasaribu AP. 2023. The association between nutritional status and parasite density in children with vivax malaria in Kualuh Leidong, Indonesia. Archives of Pediatric Infectious Diseases. 11(2).
- Bencivenga L, De Souto Barreto P, Rolland Y, Hanon O, Vidal J-S, Cestac P, *et al.* 2022. Blood pressure variability: A potential marker of aging. Ageing Research Reviews. 80:101677.
- Briand M, Raffin J, Gonzalez-Bautista E, Ritz P, Abellan Van Kan G, Pillard F, *et al.* 2025. Body composition and aging: Cross-sectional results from the INSPIRE study in people 20 to 93 years old. GeroScience. 47(1):863–875.
- BPS. 2024. Jumlah Kasus Malaria di Kabupaten Pesawaran (Jiwa), 2022. [Online] [diunduh 9 September 2025]. Tersedia dari: <https://pesawarankab.bps.go.id/id/statistics-table/2/MzA0IzI=/jumlah-kasus-malaria-di-kabupaten-pesawaran.html>
- Brito MAM, Costa FTM, Melo GC, Souza RM, Rocha BC, Bannister L. 2022. *Morphological and transcriptional changes in human bone marrow during natural Plasmodium vivax malaria infections*. J Infect Dis. 225(7):1274–1283.
- Brosolo G, Ghezzi F, Zamboni N, Toniolo A, Rossi M, Malaguarnera R. 2022. *Insulin resistance and high blood pressure: mechanistic insight on the role of the kidney*. Biomedicines. 10(10):2374.

- Castro-Gomes T, Mourão LC, Melo GC, Monteiro WM, Lacerda MVG, Braga EM. 2014. *Potential immune mechanisms associated with anemia in Plasmodium vivax malaria: a puzzling question*. Infect Immun. 82(10):3990–4000.
- CDC. 2013. *Laboratory diagnosis of malaria*. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention.
- CDC. 2014. *Laboratory diagnosis of malaria Plasmodium vivax*. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention.
- CDC. 2016. *Laboratory diagnosis of malaria Plasmodium ovale*. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention.
- Ciccone V, Genah S, Morbidelli L. 2021. *Endothelium as a source and target of H₂S to improve its trophism and function*. Antioxidants. 10(3):486.
- Cífková R. 2023. *Hypertension in pregnancy: a diagnostic and therapeutic overview*. High Blood Press Cardiovasc Prev. 30(3):289–303.
- Clark MA, Silva JC, Wunderlich G, Ferreira MU, Carvalho LH, Wellem's TE. 2021. *Plasmodium vivax infection compromises reticulocyte stability*. Nat Commun. 12(1):21886.
- Commons RJ, Simpson JA, Thriemer K, Humphreys GS, Abreha T, Alemu SG, *et al*. 2020. *Estimating the proportion of Plasmodium vivax recurrences caused by relapse: a systematic review and meta-analysis*. Am J Trop Med Hyg. 103(3):1094–1099.
- Commons RJ. 2023. *Variability in white blood cell count during uncomplicated malaria and implications for parasite density estimation: a WorldWide Antimalarial Resistance Network individual patient data meta-analysis*. Malar J. 22(1):174.
- Cui L, Mascarenhas A, Golding N, Hsiang MS, Smith DL, Cao J. 2021. *Elimination of Plasmodium vivax malaria: problems and solutions*. IntechOpen [Online] [diunduh 9 September 2025]. Tersedia dari: <https://www.intechopen.com/chapters/75582>
- De Meulenaere K. 2023. *Investigation of the Plasmodium vivax reticulocyte invasion process: a combination of wet and dry lab approaches*. Doctoral dissertation, University of Antwerp.
- Demir S. 2022. *Comparison of normality tests in terms of sample sizes under different skewness and kurtosis coefficients*. Int J Assess Tools Educ. 9(2):397–409.
- Dhabe H, Shah D, Gupta S. 2021. *Age-related manifestations of malaria and factors associated with type and severity of malaria*. Pediatr Oncall. 18(4): 114–119.
- Diniz SQ, Garcia JL, Costa PA, Albuquerque SRL, Macedo AM, Corbett Y, *et al*. 2023. *Adenosine pathway regulates inflammation during Plasmodium vivax infection*. Front Immunol. 14: 1193256.

- Djaafara BA, Elyazar IRF, Noviyanti R, Thriemer K, Baird JK, Anstey NM, *et al.* 2025. *Spatiotemporal heterogeneity in malaria transmission across Indonesia: analysis of routine surveillance data 2010–2019*. BMC Med. 23(1): 136.
- Drysdale M, Douglas NM, Simpson JA, Price RN, Woodrow CJ, Guerin PJ. 2023. *Plasmodium vivax in children: hidden burden and conspicuous challenges, a narrative review*. Infect Dis Ther. 12:33–51.
- Durante A, Mazzapicchi A, Baiardo Redaelli M. 2024. *Systemic and cardiac microvascular dysfunction in hypertension*. Int J Mol Sci. 25(24): 13294.
- ECDC. 2023. *Factsheet for health professionals about malaria* [Online] [diunduh 9 September 2025]. Tersedia dari: <https://www.ecdc.europa.eu/en/malaria/factsheet>
- El-Hashash EF, Shiekh RHA. 2022. *A comparison of the Pearson, Spearman rank and Kendall Tau correlation coefficients using quantitative variables*. Asian J Probab Stat. 20(3):36–48.
- Elsaafien K, Abohassan A, Mohamed H, Ibrahim Y, Adam I, Babiker HA. 2021. *Identification of novel cross-talk between the neuroendocrine and autonomic stress axes controlling blood pressure*. J Neurosci. 41(21):4641–4657.
- Eziafakego OS. 2021. *Comparison of capillary and venous blood in detection of malaria parasitemia among children attending selected health facilities in Ibadan, Oyo State* [disertasi]. Ibadan: University of Ibadan.
- Fatmaningsih L, Samasta NA, Octa L. 2024. *Differences in the life cycle and growth of Plasmodium knowlesi, inui, vivax, malariae, falciparum, ovale*. J Biomed Techno Nanomater. 1(2):59–69.
- Ferreira EDA, Alexandre MA, Salinas JL, De Siqueira AM, Benzecry SG, *et al.* 2015. *Association between anthropometry-based nutritional status and malaria: A systematic review of observational studies*. Malaria Journal. 14(1):1–12.
- Fitriani D, Raharjo M, Martini. 2022. *Faktor perilaku dan biting activity Anopheles sp. dengan kejadian malaria di Indonesia: literature review*. Sanitasi J Kesehat Lingkungan. 15(1):11-19.
- Galinski MR. 2022. *Systems biology of malaria explored with nonhuman primates*. Malar J. 21(1):177.
- Gallo G, Volpe M, Savoia C. 2022. *Endothelial dysfunction in hypertension: current concepts and clinical implications*. Front Med. 8:798958.
- Gela YY, Tsegaye AT, Mekonnen W, Yimer YT, Abate KH, Abebe Z. 2023. *Prevalence of anemia and associated factors among adult hypertensive patients in Referral Hospitals, Amhara Regional State*. Sci Rep. 13(1):41553.
- Grimee M, Taylor AR, White MT. 2024. *Heterogeneous mosquito exposure increases Plasmodium vivax and Plasmodium falciparum co-infections: A modelling study*. Proc R Soc B Biol Sci. 291(2036):20242061.

- Groves ES, Douglas NM, Simpson JA, Price RN, Baird JK, Guerin PJ. 2025. *Parasitaemia and fever in uncomplicated Plasmodium vivax malaria: A systematic review and individual patient data meta-analysis*. PLoS Negl Trop Dis. 19(3):e0012951.
- Hall JE, Hall ME. 2021. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: Elsevier.
- Hietanen J, Tsuboi T, von Essen MR, Ribeiro JM, Singh B, Chitnis CE. 2021. *Naturally induced humoral response against Plasmodium vivax reticulocyte binding protein 2P1*. Malar J. 20(1):3784.
- Hu Y, Hui D, Lu J. 2025. *Potential link between infectious disease-induced inflammation and cardiovascular disease: From molecular mechanisms to clinical translation*. Int J Clin Med Pharmacol. 1(3):74.
- Jemere KA, Melaku MY, Jemeber TH, Abate MA. 2018. *Performance evaluation of laboratory professionals on malaria microscopy at health facilities in Bahir Dar city administration, Northwest Ethiopia*. PLoS One. 13(10):e0203420.
- Jeyatheepan J. 2025. *Innovative and alternative drug-based prevention approaches for malaria*. Open J Trop Med. 9(1):10–14.
- Jillian ML, Anderson RD, Patel S, Brown J, Thompson K, Lee HY. 2025. *Dyslipidemia impacts cardiometabolic health and CVD risk in a relatively young otherwise healthy population*. J Clin Hypertens. 124(7045):189804.
- Junaidin, Andirwana, Nugraha G, Septianingsih, Arianto MF, Akbar H, *et al.* 2025. *Correlation between Plasmodium parasite density and leukocyte count in malaria patients*. Rom J Infect Dis. 28(1):51–56.
- Kang H. 2021. *Sample size determination and power analysis using the GPower software**. J Educ Eval Health Prof. 18:17.
- Karyus A, Rahayu D. 2022. *Analisis determinan kejadian malaria vivax di Kecamatan Teluk Pandan Kabupaten Pesawaran*. J Ilmu Kesehatan Indones. 3(1):45–55.
- Kemenkes RI. 2022. *Pengendalian faktor risiko malaria*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Khan N, Daily JP. 2022. *Update on pathogenesis, management, and control of Plasmodium vivax*. Curr Opin Infect Dis. 35(5):404–409.
- Kho S, Andrade BB, Batty KB, Gasparini CR, Pava Z, Combes V, *et al.* 2024. *Retention of uninfected red blood cells causing congestive splenomegaly is the major mechanism of anemia in malaria*. Am J Hematol. 99(2):223–235.
- Kisia LE, Were T, Otieno W, Ogolla S, Ong'echa JM, Perkins DJ. 2022. *Genetic variation in CSF2 (5q31.1) is associated with longitudinal susceptibility to pediatric malaria, severe malarial anemia, and all-cause mortality in a high-burden malaria and HIV region of Kenya*. Trop Med Health. 50(1):43.

- Kleb NT, Mohammed AA. 2023. *The relationship of kidney functions in regulating the level of fluids and salts for patients and conducting some biochemical and hormonal variables*. Int J Multidiscip Res Anal. 6(9):02.
- Kong D, Zhang H, Pan W, Zhao H, Guo W, Chen W. 2021. *Logarithmic data processing can be used justifiably in the plotting of a calibration curve*. Anal Chem. 93(3):12156–12161.
- Kuamsab N, Sattabongkot J, Pukrittayakamee S, Cui L, Adams JH, Nguitragool W. 2024. *Anti-Plasmodium vivax merozoite surface protein 3 γ (PvMSP3 γ) antibodies upon natural infection*. Sci Rep. 14(1):9595.
- Kumari S, Sinha A. 2023. *Culture and transfection: Two major bottlenecks in understanding Plasmodium vivax biology*. Front Microbiol. 14:1144453.
- Lang JM, Shostak ES, Quinn WK, Chervinskaya VD, Fioraso E, Smith E, *et al.* 2025. *Dyslipidemia impacts cardiometabolic health and CVD risk in a relatively young otherwise healthy population*. J Clin Hypertens. 27(1):14972
- Laurent S, Boutouyrie P. 2020. *Arterial stiffness and hypertension in the elderly*. Front Cardiovasc Med. 7:544302.
- Ledolter J, Gramlich OW, Kardon RH. 2020. *Parametric statistical inference for comparing means and variances*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 61(8):25.
- Leong YW, Reddy KS, Sharma A, Lim CT, Preiser PR, Singh S. 2022. *Erythrocyte tropism of malarial parasites: The reticulocyte appeal*. Front Microbiol. 13:1022828.
- Lin CJ, Cocciolone AJ, Wagenseil JE. 2022. *Elastin, arterial mechanics, and stenosis*. Am J Physiol Cell Physiol. 323(5):C875–C886.
- Luiza-Batista C, Thiberge S, Serra-Hassoun M, Nardella F, Claës A, Nicolette VC, *et al.* 2022. *Humanized mice for investigating sustained Plasmodium vivax blood-stage infections and transmission*. Nat Commun. 13(1):4123.
- Mohammed H, Sime H, Hailgiorgis H, Gubae K, Haile M, Solomon H, *et al.* 2022. *Therapeutic efficacy of dihydroartemisinin–piperaquine for the treatment of uncomplicated Plasmodium vivax malaria in Seacha area, Arbaminch Zuria District, South West Ethiopia*. Malar J. 21(1):80.
- Molina-Franky J, Reyes C, Picón Jaimes YA, Kalkum M, Patarroyo MA. 2022. *The black box of cellular and molecular events of Plasmodium vivax merozoite invasion into reticulocytes*. Int J Mol Sci. 23(14):7730.
- Monteiro W, Karl S, Kuehn AK, Almeida A, White M, Vitor-Silva SV-S, *et al.* 2022. *Prevalence and force of Plasmodium vivax blood-stage infection and associated clinical malaria burden in the Brazilian Amazon*. Mem Inst Oswaldo Cruz. 117:e210330.

- Mukisa MC, Ngowo HS, Msugupakulya BJ, *et al.* 2024. *Analysis of the 24-h biting patterns and human exposures to malaria vectors in south-eastern Tanzania*. Parasite Vectors. 17(1):65.
- Mukisa MC, Kassano JJ, Mwalugelo YA, Ntege C, Kahamba NF, Finda MF, *et al.* 2024. *Analysis of the 24-h biting patterns and human exposures to malaria vectors in south-eastern Tanzania*. Parasite Vectors. 17(1):521.
- Nguetse CN, Purington N, Ebel ER, Shakya B, Tetard M, Kremsner PG, *et al.* 2020. *A common polymorphism in the mechanosensitive ion channel PIEZO1 is associated with protection from severe malaria in humans*. Proc Natl Acad Sci U S A. 117(16):9074–9081.
- Nair AS, Woodford J, Loughland J, Andrew D, Piera K, Amante F, *et al.* 2025. *Osteoprotegerin and its ligands RANKL and TRAIL in falciparum, vivax, and knowlesi malaria*. iScience. 28(6):112768.
- Norouzzadeh M, Shab-Bidar S, Djafarian K, Soleimani D, Mohammadi H, Clark CCT, *et al.* 2025. *Plasma nitrate, dietary nitrate, blood pressure, and vascular health biomarkers: a GRADE-assessed systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials*. Nutr J. 24(1):37.
- Nurwidayati A, Wahid I, Hartini S. 2024. *The biodiversity of Anopheles and malaria vector control in Indonesia: A review*. BIO Web Conf. 104:04004.
- Parvanova A, Fosha D, Lipton B, Agarwal R, Bakris G, Toto R, *et al.* 2024. *Mechanisms and treatment of obesity-related hypertension—Part 1: Mechanisms*. Clin Kidney J. 17(2):123–135.
- Patel J, Schuett J, Chen DJ. 2025. *Hematology thin smears perform equally to parasitology thick and thin blood smears for the diagnosis of Plasmodium and Babesia infections in a low prevalence setting*. J Clin Microbiol. 63(5):e01601-24.
- Phyo AP, White NJ, Nosten F, Stepniewska K, Shanks GD, Ashley EA, *et al.* 2022. *Clinical impact of vivax malaria: A collection review*. PLoS Med. 19(1):e1003890.
- Ranjha R, Khan S, Ahmed A. 2023. *Age-specific malaria vulnerability and transmission reservoir among children*. Glob Pediatr. 2(3):100085.
- Rosa R. 2023. *Exploring the intricacies of the cardiovascular system: An anatomical overview*. J Morphol Anat. 7:281.
- Santos MLS, Costa PAC, Souza AC, Soares IS, Braga EM, Carvalho LH, *et al.* 2021. *The interface between inflammatory mediators and microRNAs in Plasmodium vivax severe thrombocytopenia*. Front Cell Infect Microbiol. 11:631333.
- Sato S. 2021. *Plasmodium—a brief introduction to the parasites causing human malaria and their basic biology*. J Physiol Anthropol. 40:17.

- Satyana RPU, Uli RE, Magliano D, Zomer E, Liew D, Ademi Z, *et al.* 2020. *Assessing the impact of smoking on the health and productivity of the working-age Indonesian population using modelling.* BMJ Open. 10(11).
- Schäfer C, Grewal R, Yang ASP, Lacerda MVG, Costa FTM, *et al.* 2025. *Plasmodium vivax latent liver stage infection and relapse: biological insights and new experimental tools.* Annu Rev Microbiol. 35:421–439.
- Schaid TR, Melinkov Z, Patel J, Kim H, Larson T, *et al.* 2023. *Trauma induces intravascular hemolysis, exacerbated by red blood cell transfusion and associated with disrupted arginine-nitric oxide metabolism.* Shock. 59(1):12–19.
- Schiffrin EL. 2020. *How structure, mechanics, and function of the vasculature contribute to blood pressure elevation in hypertension.* Can J Cardiol. 36(5):648–658.
- Scioli MG, Bielli A, Arcuri G, Ferlosio A, Orlandi A. 2020. *Oxidative stress and new pathogenetic mechanisms in endothelial dysfunction: potential diagnostic biomarkers and therapeutic targets.* J Clin Med. 9(6):1995.
- Sharman JE, Avolio AP, O'Rourke MF, Tan I, Butlin M, *et al.* 2023. *Automated "oscillometric" blood pressure measuring devices: how they work and what they measure.* J Hum Hypertens. 37(1):93–100.
- Sherwood L. 2016. *Human physiology: from cells to systems.* 9th ed. Boston: Cengage Learning.
- Silva-Filho JL, Lacerda MVG, Ferreira MU, Russell B, Costa FTM, *et al.* 2021. *Total parasite biomass but not peripheral parasitaemia is associated with endothelial and haematological perturbations in Plasmodium vivax patients.* eLife. 10:e71351.
- Vallée A. 2023. *Associations between smoking and alcohol consumption with blood pressure in a middle-aged population.* Tob Induc Dis. 21:42.
- Wang X, Cheng Z. 2020. *Cross-sectional studies: strengths, weaknesses, and recommendations.* Chest. 158(1):S65–S71.
- Welz T, Doebler P, Pauly M. 2020. *Fisher transformation based confidence intervals of correlations in fixed- and random-effects meta-analysis.* Br J Math Stat Psychol. 75(1):1–22.
- White NJ. 2022. *Severe malaria.* Malar J. 21(1):123.
- Whiteman S, Patel A, Ranjan S, Thomas G, Kumar P, *et al.* 2021. *Anatomy of the cardiac chambers: A review of the left ventricle.* Transl Res Anat. 23:100095.
- WHO. 2024a. *WHO guidelines for malaria, 30 November 2024.* Geneva: World Health Organization.
- WHO. 2024b. *World Malaria Report 2024.* Geneva: World Health Organization.
- Woodford J, Smith K, Taylor T, Andrews KT, McCarthy JS, *et al.* 2020. *Early endothelial activation precedes glycocalyx degradation and microvascular dysfunction in*

experimentally induced Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax infection. Infect Immun. 88(12):e00321-20.

Wuche C. 2022. *The cardiovascular system and associated disorders.* Br J Nurs. 31(17):886–892.

Xing Q, Li H, Zhang Y, Zhao X, Wu Y, *et al.* 2022. *The dose-response relationship between BMI and hypertension based on restricted cubic spline functions in children and adolescents: a cross-sectional study.* Front Pediatr. 10:102123.

Yu S, Chen J, Wang T, Zhang H, Liu J, *et al.* 2020. *Role of vascular adaptation in determining systolic blood pressure in young adults.* J Am Heart Assoc. 9(7):e015589.