

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Malaria

2.1.1 Definisi

Malaria adalah penyakit menular yang disebabkan oleh parasite (protozoa) dari genus Plasmodium sp, yang dapat ditularkan melalui gigitan nyamuk Anopheles sp betina. Istilah malaria diambil dari dua kata bahasa Italia, yaitu mal (=buruk) dan area (=udara) atau udara buruk karena dahulu banyak terdapat di daerah rawa-rawa yang mengeluarkan bau busuk (Prabowo, 2004).

2.1.2 Epidemiologi

Epidemiologi malaria adalah ilmu yang mempelajari tentang penyebaran malaria dan faktor-faktor yang mempengaruhinya dalam masyarakat. Dalam epidemiologi selalu ada 3 faktor yang diselidiki: host (manusia sebagai *host intermediate* dan nyamuk sebagai *host definitif*), *agent* (penyebab penyakit malaria, plasmodium), dan environment (lingkungan). Penyebaran malaria terjadi bila ketiga faktor tersebut saling mendukung.

1. *Agent* (parasit malaria)

Agent atau penyebab penyakit malaria adalah semua unsur atau elemen hidup ataupun tidak hidup dalam kehadirannya bila diikuti dengan kontak yang efektif dengan manusia yang rentan akan memudahkan terjadinya suatu proses penyakit. *Agent* penyebab malaria adalah protozoa dari genus plasmodium.

2. Host (Pejamu)

a. Manusia (*host intermediate*)

Penyakit malaria dapat menginfeksi setiap manusia, ada beberapa faktor intrinsik yang dapat mempengaruhi manusia sebagai penjamu penyakit malaria antara lain: usia/umur, jenis kelamin, suku/ras, social ekonomi, status perkawinan, riwayat penyakit sebelumnya, cara hidup, keturunan, status gizi, dan tingkat imunitas.

b. Nyamuk (*host definitif*)

Nyamuk Anopheles yang menghisap darah hanya nyamuk Anopheles betina. Darah diperlukan untuk pertumbuhan telurnya. Perilaku nyamuk sangat menentukan dalam proses penularan malaria. Beberapa sifat dan perilaku sangat penting adalah:

1) Tempat hinggap atau istirahat

- a) Eksofilik: nyamuk hinggap dan istirahat di luar rumah.
- b) Endofilik: nyamuk hinggap dan istirahat di dalam rumah.

2) Tempat menggigit

- a) Eksofagik: lebih suka menggigit di luar rumah.
- b) Endofagik: lebih suka menggigit di dalam rumah.

3) Obyek yang digigit

- a) Antrofilik: lebih suka menggigit manusia.
- b) Zoofilik: lebih suka menggigit binatang.

4) Faktor lain yang penting adalah:

- a) Umur nyamuk (*longevity*) semakin panjang umur nyamuk semakin besar kemungkinannya untuk menjadi penular atau vektor malaria.

- b) Kerentanan nyamuk terhadap infeksi gametosit.
- c) Frekuensi menggigit manusia.
- d) Siklus gonotrofik yaitu waktu yang diperlukan untuk matangnya telur.

3. Environment (lingkungan)

Lingkungan adalah lingkungan manusia dan nyamuk berada. Nyamuk berkembang biak dengan baik bila lingkungannya sesuai dengan keadaan yang dibutuhkan oleh nyamuk untuk berkembang biak. Kondisi lingkungan yang mendukung perkembangan nyamuk tidak sama tiap jenis/spesies nyamuk. Nyamuk *Anopheles aconitus* cocok pada daerah perbukitan dengan sawah non teknis berteras, saluran air yang banyak ditumbuhi rumput yang menghambat aliran air. Nyamuk *Anopheles balabacensis* cocok pada daerah perbukitan yang banyak terdapat hutan dan perkebunan. Jenis nyamuk *Anopheles maculatus* dan *Anopheles balabacensis* sangat cocok berkembang biak pada tempat genangan air seperti bekas jejak kaki, bekas jejak roda kendaraan dan bekas lubang galian. Lingkungan yang mendukung kehidupan dan perkembangbiakkan nyamuk dapat dikelompokkan menjadi 4 (empat) macam yaitu:

1. Lingkungan Fisik

Lingkungan fisik yang berkaitan dengan umur dan perkembangbiakkan nyamuk *Anopheles* antara lain:

a) Suhu Udara

Suhu udara sangat mempengaruhi panjang pendeknya siklus sporogoni atau masa inkubasi ekstrinsik. Makin tinggi suhu makin pendek masa inkubasi ekstrinsik, dan sebaliknya makin rendah suhu makin panjang masa inkubasi ekstrinsik.

b) Kelembaban Udara

Kelembaban yang rendah akan memperpendek umur nyamuk. Kelembaban mempengaruhi kecepatan berkembang biak, kebiasaan menggigit, istirahat dan lain-lain dari nyamuk.

c) Hujan

Terdapat hubungan langsung antara hujan dan perkembangan larva nyamuk menjadi bentuk dewasa. Besar kecilnya pengaruh tergantung pada jenis hujan, derasnya hujan, jumlah hari hujan, jenis vector, dan jenis tempat perindukan. Hujan yang diselingi panas akan memperbesar kemungkinan berkembang biaknya *Anopheles*.

d) Angin

Kecepatan angin pada saat matahari terbit dan terbenam yang merupakan saat terbangnya nyamuk ke dalam atau ke luar rumah, adalah salah satu faktor yang ikut menentukan jumlah kontak antara manusia dan nyamuk. Jarak terbang nyamuk dapat diperpendek atau diperpanjang tergantung kepada arah angin.

e) Sinar Matahari

Pengaruh sinar matahari terhadap pertumbuhan larva nyamuk berbeda-beda. *Anopheles sudaicus* lebih suka tempat yang teduh. Sebaliknya *Anopheles hyrcanus* lebih menyukai tempat yang terbuka. *Anopheles barbirostris* dapat hidup baik ditempat yang teduh maupun tempat yang terang.

f) Arus Air

Anopheles barbirostris menyukai tempat perindukan yang airnya statis atau mengalir sedikit. *Anopheles minimus* menyukai tempat perindukan yang aliran airnya cukup deras dan *Anopheles letifer* di tempat yang airnya tergenang.

2. Lingkungan Kimiawi

Lingkungan kimiawi sampai saat ini baru diketahui pengaruhnya adalah kadar garam tempat perindukan, misalnya *Anopheles sudaicus* tumbuh pada air payau dengan kadar garam 1,2-2% dan tidak dapat berkembang biak pada kadar garam 4%.

3. Lingkungan Biologik

Lingkungan biologik tumbuhan bakau, lumut, ganggang dan berbagai jenis tumbuhan lain dapat mempengaruhi kehidupan larva nyamuk *Anopheles* karena dapat menghalangi sinar masuk atau melindungi dari serangan makhluk hidup yang lain. Adanya berbagai jenis ikan pemakan larva seperti ikan kepala timah, ikan gabus, ikan nila, mujair dan lain-lain akan mempengaruhi populasi nyamuk.

4. Lingkungan sosial budaya

Faktor ini besar pengaruhnya dibandingkan dengan faktor lingkungan lain. Kebiasaan untuk berada diluar rumah sampai larut malam dimana vektornya lebih bersifat eksofilik dan eksofagik akan memperbesar jumlah gigitan nyamuk. Penggunaan kelambu, pemasangan kawat kasa pada ventilasi, jendela yang tidak terbuka sampai senja, dinding rumah yang rapat dan adanya langit-langit rumah serta penggunaan zat penolak nyamuk yang intensitasnya berbeda sesuai dengan perbedaan status sosial masyarakat, akan mempengaruhi angka kesakitan malaria.

Faktor yang cukup penting adalah pandangan masyarakat terhadap penyakit malaria, apabila malaria dianggap sebagai suatu kebutuhan untuk diatasi, upaya untuk menyetatkan lingkungan akan dilaksanakan oleh masyarakat. Dampak dari laju pembangunan yang cepat adalah timbulnya tempat perindukan

buatan manusia sendiri seperti pembuatan bendungan, penambangan timah/emas dan tempat pemukiman baru menimbulkan perubahan lingkungan yang menguntungkan bagi nyamuk malaria (Depkes RI, 1999).

2.1.3 Etiologi

Menurut Prabowo (2004) penyakit malaria disebabkan oleh parasite malaria (yaitu suatu protozoa darah yang termasuk genus *Plasmodium* sp) yang dibawa oleh nyamuk *Anopheles* sp. *Plasmodium* sp ini pada manusia menginfeksi eritrosit (sel darah merah) dan mengalami pembiakan aseksual di jaringan hati dan di eritrosit. Pembiakan seksual terjadi pada tubuh nyamuk yaitu nyamuk *Anopheles* sp betina (Sudoyo, 2009).

Menurut Prabowo (2004) *Agent* penyebab malaria ialah makhluk hidup Genus *Plasmodia*, Famili *Plasmodiidae* dari Ordo *Coccidiidae*. Sampai saat ini di Indonesia dikenal empat spesies parasit malaria pada manusia, yaitu:

1. *Plasmodium falciparum*: penyebab penyakit tropika yang sering menyebabkan malaria berat/malaria otak yang fatal, gejala serangannya timbul berselang setiap dua hari (48 jam) sekali.
2. *Plasmodium vivax*: penyebab penyakit malaria tertiana yang gejala serangannya timbul berselang setiap tiga hari.
3. *Plasmodium malariae*: penyebab penyakit malaria quartana yang gejala serangannya timbul berselang setiap empat hari.
4. *Plasmodium ovale*: jenis ini jarang ditemui di Indonesia, banyak dijumpai di Afrika dan Pasifik Barat.

2.1.4 Penularan

Penyakit malaria ditularkan melalui dua cara, yaitu alamiah dan non alamiah. Penularan secara alamiah adalah melalui gigitan nyamuk *Anopheles* sp yang mengandung parasit malaria dan nonalamiah jika bukan melalui gigitan nyamuk *Anopheles* sp. Berikut beberapa penularan malaria secara nonalamiah (Prabowo, 2004).

1. Malaria bawaan (kongenital)

Malaria kongenital adalah malaria pada bayi yang baru dilahirkan karena ibunya menderita malaria. Penularannya terjadi karena adanya kelainan pada sawar plasenta (selaput yang melindungi plasenta) sehingga tidak ada penghalang infeksi dari ibu kepada janinnya. Selain melalui plasenta, penularan dari ibu kepada bayinya yang dapat melalui tali pusat. Gejala pada bayi yang baru lahir berupa demam, iritabilitas (mudah terangsang sehingga sering menangis/rewel), pembesaran hati dan limpa, anemia, tidak mau makan/minum, serta kuning pada kulit dan selaput lendir. Keadaan ini harus dibedakan dengan infeksi kongenital lainnya, seperti toxoplasma, rubella, sifilis kongenital dan anemia hemolitik. Pembuktian pasti dilakukan dengan deteksi parasit malaria pada darah bayi.

2. Penularan mekanik

Transfusi malaria adalah infeksi malaria yang ditularkan melalui transfusi darah dari donor yang terinfeksi malaria, pemakaian jarum suntik secara bersama-sama pada pecandu narkoba, atau melalui transplantasi organ. Penularan melalui jarum suntik banyak terjadi pada para pecandu obat bius yang menggunakan jarum suntik yang tidak steril. Parasit malaria dapat hidup selama

tujuh hari dalam darah donor. Biasanya, masa inkubasi transfusion malaria lebih singkat dibandingkan infeksi malaria secara alamiah.

2.1.5 Patogenesis

Proses masuknya Plasmodium kedalam tubuh yaitu nyamuk muda mula-mula menelan parasit malaria dari makan manusia yang telah terkontaminasi dan nyamuk Anopheles yang dijangkiti membawa sporozoid Plasmodium dalam kelenjar liur mereka. Nyamuk dijangkiti apabila ia menghisap darah dari manusia yang telah terinfeksi, apabila ditelan (gametocytes) parasit yang dihisap dalam darah akan berubah menjadi gamet jantan dan betina dan kemudian bersatu dengan perut nyamuk. Ia kemudian menghasilkan ookinete yang menembus lapisan perut dan menghasilkan oocyst pada dinding perut. Apabila oocyst pecah, ia membebaskan (sporozoite) yang bergerak melalui tubuh nyamuk kepada kelenjar liur, di mana ia bersedia untuk menjangkiti manusia baru. Penyebaran ini kadang kala dikenali sebagai pemindahan stesyen anterior. Sporozoid ditusuk masuk kedalam kulit, bersama-sama air liur, apabila nyamuk menghisap darah yang berikutnya (Widoyono, 2008).

Malaria tidak dapat ditularkan secara kontak langsung dari satu manusia ke manusia lainnya. Tetapi penyakit ini dapat menular melalui transfusi donor yang darahnya mengandung parasit malaria. Malaria yang klasik disebarkan oleh nyamuk Anopheles betina yang telah terinfeksi parasit malaria. Tidak semua nyamuk dapat menularkan malaria. Seseorang menjadi terinfeksi malaria setelah digigit nyamuk Anopheles betina yang sudah terinfeksi parasit malaria.

Pada saat nyamuk betina menggigit, dia memasukkan air liurnya yang mengandung parasit ke dalam peredaran darah di dalam tubuh manusia.

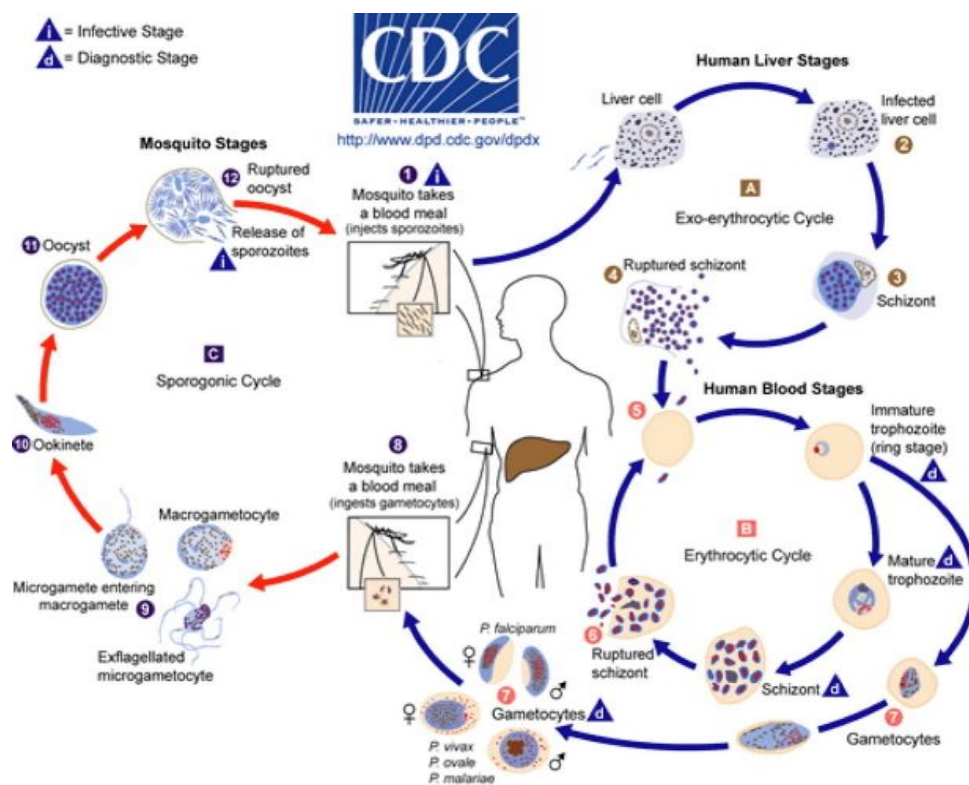
Selanjutnya parasit masuk ke dalam sel-sel hati manusia. Sekitar 1 hingga 2 minggu setelah digigit, parasit kembali masuk ke dalam darah. Pada saat ini manusia tersebut mulai menunjukkan tanda-tanda atau gejala malaria. Parasit tersebut selanjutnya menyerang sel darah merah dan mulai memakan hemaglobin, bagian darah yang membawa oksigen. Pecahnya sel darah merah yang terinfeksi Plasmodium ini dapat menyebabkan timbulnya gejala demam disertai menggigil. Karena banyak sel darah merah yang pecah, maka menyebabkan anemia (Widoyono, 2008).

Apabila seseorang telah terinfeksi Plasmodium gejalanya mulai timbul dalam waktu 10-35 hari setelah parasit masuk ke dalam tubuh manusia melalui gigitan nyamuk. Gejala awalnya seringkali berupa demam ringan yang hilang-timbul, sakit kepala, sakit otot dan menggigil, bersamaan dengan perasaan tidak enak badan (malaise). Kadang gejalanya diawali dengan menggigil yang diikuti oleh demam. Gejala ini berlangsung selama 2-3 hari dan sering diduga sebagai gejala flu. Pola penyakitnya pada keempat jenis malaria ini berbeda (Riyanto, PN. 2000).

Pada malaria *falciparum* bisa terjadi kelainan fungsi otak, yaitu suatu komplikasi yang disebut malaria serebral. Gejalanya adalah demam minimal 40 °C, sakit kepala hebat, mengantuk, delirium (mengigau) dan linglung. Malaria serebral bisa berakibat fatal. Paling sering terjadi pada bayi, wanita hamil dan pelancong yang baru datang dari daerah malaria. Pada malaria *vivax*, mengigau bisa terjadi jika demamnya tinggi, sedangkan gejala otak lainnya tidak ada. Pada semua jenis malaria, jumlah sel darah putih total biasanya normal tetapi jumlah limfosit dan monosit meningkat. Jika tidak diobati, biasanya akan timbul jaundice

ringan (sakit kuning) serta pembesaran hati dan limpa. Kadar gula darah bahkan bisa turun lebih rendah pada penderita yang diobati dengan kuinin. Jika sejumlah kecil parasite menetap di dalam darah, kadang malaria bersifat menetap.

Gejalanya adalah apati, sakit kepala yang timbul secara periodik, merasa tidak enak badan, nafsu makan berkurang, lelah disertai serangan menggigil dan demam. Gejala tersebut sifatnya lebih ringan dan serangannya berlangsung lebih pendek dari serangan pertama. Blackwater fever adalah suatu komplikasi malaria yang jarang terjadi. Demam ini timbul akibat pecahnya sejumlah sel darah merah. Sel yang pecah melepaskan pigmen merah (hemoglobin) ke dalam aliran darah. Hemoglobin ini dibuang melalui air kemih dan merubah warna air kemih menjadi gelap. Blackwater fever hampir selalu terjadi pada penderita malaria *falciparum* menahun, terutama yang mendapatkan pengobatan kuinin (Riyanto, PN. 2000).



Gambar 2.1 Patogenesis malaria

Sumber: <http://www.cdc.gov/dpdx/malaria>, diakses 12 April 2018.

2.1.6 Gejala Klinis

Keluhan dan tanda klinis, merupakan petunjuk yang penting dalam diagnosa malaria. Gejala klinis ini dipengaruhi oleh jenis/strain Plasmodium sp, imunitas tubuh dan jumlah parasit yang menginfeksi. Waktu mulai terjadinya infeksi sampai timbulnya gejala klinis dikenal sebagai waktu inkubasi, sedangkan waktu antara terjadinya infeksi sampai ditemukannya parasit dalam darah disebut periode prepaten. Menurut Gejala klasik malaria yang umum terdiri dari tiga stadium (trias malaria), (Harijanto, 2010) yaitu:

1. Stadium menggigil

Pasien merasa kedinginan yang dingin sekali, sehingga menggigil. Nadi cepat tapi lemah, bibir dan jari-jari tangan biru, kulit kering dan pucat. Biasanya pada anak didapatkan kejang. Stadium ini berlangsung 15 menit sampai 1 jam.

2. Stadium puncak demam

Pasien yang semula merasakan kedinginan berubah menjadi panas sekali. Suhu tubuh naik hingga 41 °C sehingga menyebabkan pasien kehausan. Muka kemerahan, kulit kering dan panas seperti terbakar, sakit kepala makin hebat, mual dan muntah, nadi berdenyut keras. Stadium ini berlangsung 2 sampai 6 jam.

3. Stadium berkeringat

Pasien berkeringat banyak sampai basah, suhu turun drastis bahkan mencapai dibawah ambang normal. Penderita biasanya dapat tidur nyenyak dan saat bangun merasa lemah tapi sehat. Stadium ini berlangsung 2 sampai 4 jam.

Pemeriksaan fisik yang ditemukan lainnya yang merupakan gejala khas malaria adalah adanya splenomegali, hepatomegali dan anemia. Anemia terjadi bisa disebabkan oleh beberapa faktor, yaitu:

1. Sel darah merah yang lisis karena siklus hidup parasit
2. Hancurnya eritrosit baik yang terinfeksi ataupun tidak di dalam limpa
3. Hancurnya eritrosit oleh autoimun
4. Pembentukan heme berkurang
5. Produksi eritrosit oleh sumsum tulang juga berkurang
6. Fragilitas dari eritrosit meningkat

Menurut WHO (2006), malaria berat adalah malaria yang disebabkan oleh infeksi *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium vivax* aseksual dengan satu atau lebih komplikasi, akan tetapi *Plasmodium vivax* jarang ditemukan pada kasus ini sebagai berikut:

1. Malaria cerebral

Terjadi akibat adanya kelainan otak yang menyebabkan terjadinya gejala penurunan kesadaran sampai koma, GCS (Glasgow Coma Scale) < 11, atau lebih dari 30 menit setelah serangan kejang yang tidak disebabkan oleh penyakit lain.

2. Anemia Berat

Hb < 5 gr% atau hematokrit < 15% pada hitung parasit > 10.000/μL, bila anemianya hipokromik/mikrositik dengan mengenyampingkan adanya anemia defisiensi besi, talasemia/hemoglobinopati lainnya.

3. Gagal ginjal akut

Urin < 400 ml/24 jam pada orang dewasa atau < 12 ml/kgBB pada anak setelah dilakukan rehidrasi, dan kreatinin > 3 mg%.

4. Edema paru / ARDS (*Adult Respiratory Distress Syndrome*).

5. Hipoglikemi (gula darah < 40 mg %).

6. Syok

Tekanan sistolik < 70 mmHg disertai keringat dingin atau perbedaan temperatur kulit-mukosa > 1 °C.

7. Perdarahan spontan dari hidung, gusi, traktus digestivus atau disertai kelainan laboratorik adanya gangguan koagulasi intravaskuler.
8. Kejang berulang lebih dari 2x24 jam setelah pendinginan pada hipertemia.
9. Asidemia (pH $< 7,25$) atau asidosis (plasma bikarbonat < 15 mmol/L).
10. Makroskopik hemoglobinuri (blackwater fever) oleh karena infeksi pada malaria akut (bukan karena obat anti malaria).
11. Diagnosis post-mortem dengan ditemukannya parasit yang padat pada pembuluh kapiler pada jaringan otak.

2.2 Trombosit

2.2.1 Definisi

Trombosit adalah fragmen sitoplasma megakariosit yang tidak berinti dan terbentuk di sumsum tulang. Trombosit matang berukuran 2-4 μm , berbentuk cakram bikonveks dengan volume 5-8 fl. Trombosit setelah keluar dari sumsum tulang, sekitar 20-30% trombosit mengalami sekuestrasi di limpa (Kosasih, 2008).

Jumlah trombosit pada darah yang normal dalam populasi umum adalah 150.000-450.000/ mm^3 , tetapi 5% populasi normal memiliki hitung trombosit di luar rentang nilai normal. Trombosit disebut juga platelet atau keping darah. Trombosit tidak dapat dipandang sebagai sel utuh karena berasal dari sel raksasa yang berasal dari sumsum tulang, yang dinamakan megakariosit. Megakariosit

didalam pematangannya dipecah menjadi 3.000-40.000 serpihan sel, yang dinamakan sebagai trombosit atau kepingan sel (platelet) tersebut. Trombosit mempunyai bentuk bulat dengan garis tengah 0,75-2,25 mm, tidak mempunyai inti. Kepingan sel ini masih dapat melakukan sintesis protein, walaupun sangat terbatas, karena dalam sitoplasma masih terdapat sejumlah RNA. Trombosit masih mempunyai mitokondria, butir glikogen yang mungkin berfungsi sebagai cadangan energy dan 2 jenis granula yaitu granula- α dan granula yang lebih padat (Sadikin, 2013).

2.2.2 Fungsi

Fungsi utama trombosit adalah membentuk sumbat yang merupakan respons hemostatik normal terjadinya cedera vaskular yang dapat terjadinya kebocoran spontan darah melalui pembuluh halus. Fungsi trombosit ada 3 yaitu perlekatan (adhesi), penggumpalan (agregasi), dan reaksi pelepasan (Hoffbrand, 2016).

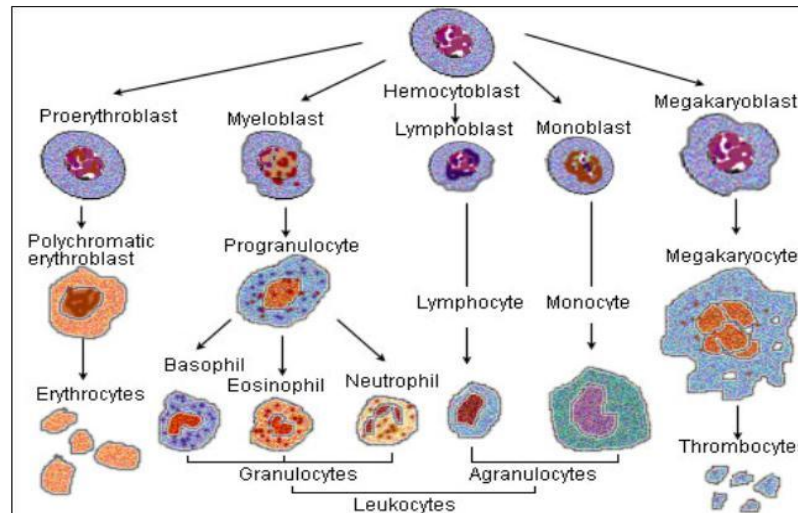
Fungsi trombosit juga berhubungan dengan pertahanan, akan tetapi terutama bukan terhadap benda atau sel asing. Trombosit berfungsi penting dalam usaha tubuh untuk mempertahankan keutuhan jaringan bila terjadi luka. Trombosit ikut serta dalam usaha menutup luka, sehingga tubuh tidak mengalami kehilangan darah dan terlindung dari penyusupan benda atau sel asing. Trombosit bergerombol (agregasi) ditempat terjadinya luka, ikut membantu penyumbatan luka tersebut secara fisik dan sebagian trombosit akan pecah dan mengeluarkan isinya, yang berfungsi untuk memanggil trombosit dan sel-sel leukosit dari tempat lain. Isi trombosit yang pecah sebagian juga aktif dalam mengkatalisis proses

penggumpalan darah, sehingga luka tersebut selanjutnya disumbat oleh gumpalan yang terbentuk itu (Sadikin, 2013).

2.2.3 Produksi

Trombosit dihasilkan di sumsum tulang melalui fragmentasi sitoplasma pada megakariosit, yaitu megakarioblast berasal dari proses diferensiasi. Megakariosit mengalami pematangan melalui replikasi sinkron endomitotik tanpa pembelahan nukleus atau sitoplasma, yang menyebabkan volume sitoplasma setiap kali jumlah lobus nukleus bertambah menjadi 2 kali lipat (Hoffbrand, 2016)

Pada tahap awal terlihat invaginasi membran plasma, yang dinamai membran pembatas yang berkembang sepanjang pembentukan megakariosit menjadi anyaman yang bercabang-cabang. Pada tahap perkembangan tertentu yang bervariasi, terutama pada tahap nukleus berjumlah 8, sitoplasma berbentuk granular. Megakariosit matang berukuran sangat besar, dengan satu nukleus berlobus yang terletak di tepi dan nukleus, sitoplasma yang rendah. Trombosit terbentuk dari fragmentasi ujung-ujung perluasan plasma megakariosit, setiap megakariosit menghasilkan sekitar 1.000-5.000 trombosit. Interval waktu dari diferensiasi sel punca manusia menjadi produksi trombosit sekitar 10 hari (Hoffbrand, 2016).



Gambar 2.2 Produksi trombosit

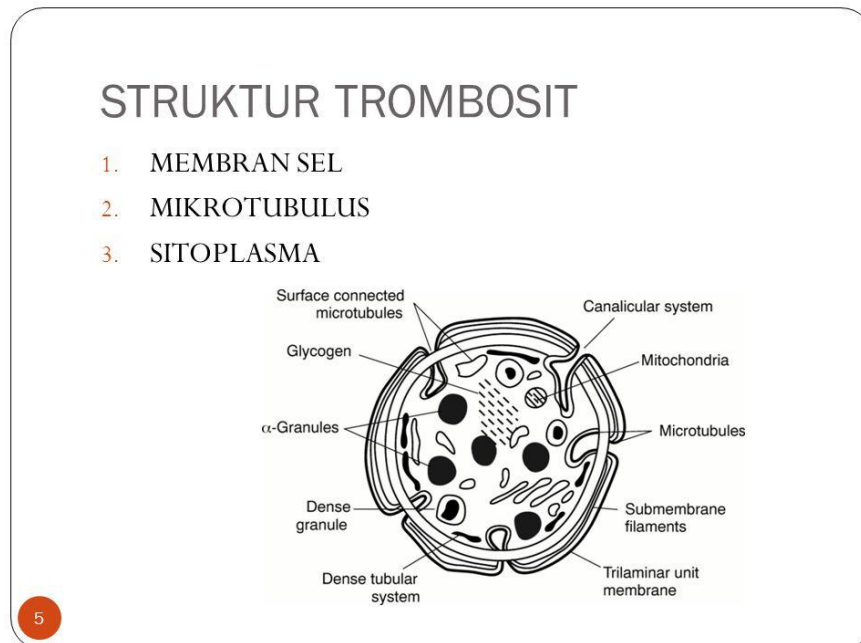
Sumber: <http://zawilsa.blogspot.co.id>, diakses 12 April 2018.

2.2.4 Struktur

Trombosit berukuran sangat kecil dan diskoid, bergaris tengah $3,0 \times 0,5$ μm , dengan volume rerata 7-11 fl. Ultrastruktur trombosit dibagi menjadi tiga komponen: membran trombosit, sitoskeleton, dan organel. Membran plasma mengalami invaginasi ke dalam terior trombosit untuk membentuk suatu sistem menjadi terbuka (kanalikulus) yang menghasilkan permukaan reaktif yang luas menyebabkan protein-protein dalam plasma dapat diserap secara selektif. Fosfolipid yang dikenal sebagai faktor trombosit 3 sangat penting dalam perubahan faktor koagulasi X menjadi Xa protrombin (faktor II) menjadi trombin (faktor IIa) (Hoffbrand, 2016).

Trombosit mengandung tiga jenis granula padat, α , dan lisosom. Granula α spesifik lebih banyak mengandung faktor pembekuan, *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF), dan protein lain. Granula padat lebih jarang dan mengandung adenosin diphosphate (ADP), adenosin trifosfat (ATP), serotonin, dan kalsium. Lisosom mengandung enzim-enzim hidrolitik. Trombosit juga kaya akan protein penyalur sinyal dan protein membrane sel yang menunjang perpindahan cepat dari

keadaan reaktif menjadi aktif jika terjadi kerusakan pembuluh darah. Selama reaksi pelepasan yang dijelaskan di bawah granula dibebaskan ke sistem kanalikulus terbuka (Hoffbrand, 2016).



Gambar 2.3 Struktur trombosit

Sumber: <http://slideplayer.info/slide/1917136>, diakses 12 April 2018.

2.2.5 Kelainan Kuantitatif

Kelainan kuantitatif trombosit antara lain:

1. Trombositosis yaitu keadaan di mana didapatkan jumlah trombosit dalam darah tepi lebih dari batas atas nilai rujukan ($>400.000/\mu\text{l}$) dapat bersifat primer (trombositosis esensial) atau sekunder. Biasanya pada keadaan infeksi, inflamasi, dan keganasan (Kosasih, 2008).
2. Trombositopenia didefinisikan sebagai jumlah trombosit yang kurang dari batas bawah nilai rujukan ($<150.000/\mu\text{l}$). Keadaan ini dapat bersifat kongenital (trombositopenia neonatal). Trombositopenia dapat disebabkan oleh produksi trombosit yang berkurang, kelainan distribusi atau destruksi yang meningkat (Kosasih, 2008).

Keadaan lain yang dapat menyebabkan trombositopenia ialah kelainan yang disebabkan oleh mekanisme autoimun. Keadaan ini, tubuh membuat antibodi terhadap trombosit yang dibuatnya sendiri. Trombositopenia dapat pula disebabkan oleh berkurangnya produksi sel-sel megakariosit oleh sumsum tulang. Kedua keadaan ini dapat dibandingkan dengan anemia, yang mungkin disebabkan oleh mekanisme autoimun (anemia hemolitik autoimun) atau berkurangnya produksi sel-sel bakal SDM oleh sumsum tulang (anemia aplastik) (Sadikin, 2013).

2.3 Trombositopenia

2.3.1 Definisi

Trombositopenia adalah suatu keadaan jumlah trombosit darah perifer kurang dari normal yang disebabkan oleh menurunnya produksi, distribusi abnormal, dan destruksi trombosit yang meningkat atau artifactual. Pada orang normal jumlah trombosit di dalam sirkulasi berkisar antara 150.000-450.000/ μ L, rata-rata berumur 7-10 hari. Kira-kira 1/3 dari jumlah trombosit di dalam sirkulasi darah mengalami penghancuran di dalam limpa oleh karena itu untuk mempertahankan jumlah trombosit supaya tetap normal diproduksi 150.000-450.000 sel trombosit per hari. Jika jumlah trombosit kurang dari 30.000/mL, bisa terjadi perdarahan abnormal meskipun biasanya gangguan baru timbul jika jumlah trombosit mencapai kurang dari 10.000/mL (Sudoyo, 2007).

Trombositopenia dapat bersifat kongenital atau di dapat, dan terjadi akibat penurunan reproduksi trombosit, seperti pada anemia aplastik, mielofibrosis, terapi radiasi atau leukimia, peningkatan penghancuran trombosit,

seperti pada infeksi tertentu ; toksisitas obat, atau koagulasi intravaskuler, diseminasi (DIC); distribusi abnormal atau sekuestrasi pada limpa ; atau trombositopenia dilusional setelah hemoragi atau tranfusi sel darah merah (Sandara, 2003).

Trombositopenia didefinisikan juga sebagai jumlah trombosit kurang dari 100.000/mm³. Jumlah trombosit yang rendah ini merupakan akibat berkurangnya produksi atau meningkatnya penghancuran trombosit. Namun, umumnya tidak ada manifestasi klinis hingga jumlahnya kurang dari 100.000/mm³ dan lebih lanjut dipengaruhi oleh keadaan-keadaan lain yang mendasari atau yang menyertai, seperti penyakit hati atau leukimia. Ekimosis yang bertambah dan pendarahan yang memanjang akibat trauma ringan terjadi pada kadar trombosit kurang dari 50.000/mm³. Petekie merupakan manifestasi utama, dengan jumlah trombosit kurang dari 30.000/mm³. Terjadi perdarahan mukosa, jaringan dalam, dan intrakranial dengan jumlah trombosit kurang dari 20.000, dan memerlukan tindakan segera untuk mencegah perdarahan dan kematian (Sylvia & Wilson, 2006).

Trombositopenia (jumlah platelet kurang dari 80.000/ mm³) penyebab tersering dari perdarahan abnormal karena produksi platelet yang menurun, atau pun peninggian sekuestrasi atau destruksi yang bertambah. Penyebab penurunan produksi platelet antaranya anemia aplastik, leukemia, keadaan gagal sumsum tulang lain, dan setelah terapi khemoterapi sitotoksik. Penyebab peninggian destruksi platelet antaranya trombositopenik purpura idiopatik (autoimun), trombositopenia sekunder atau yang diinduksi obat-obatan, purpura trombositopenia trombotik, sindroma uremik hemolitik, koagulasi intravaskuler diseminata, dan vaskulitis. Secara umum, jumlah platelet lebih dari 50.000/mm³

tidak berkaitan dengan komplikasi perdarahan yang bermakna, dan perdarahan spontan berat jarang dengan jumlah platelet lebih dari 20.000/mm³. Walau jarang, PIS spontan bisa terjadi dan khas dengan onset yang tak jelas dari nyeri kepala, diikuti perburukan tingkat kesadaran. Hematom subdural lebih jarang (Sudoyo, dkk, 2006).

2.4 Peran Trombosit pada Infeksi Malaria

Parasit malaria berada dalam darah pada sebagian besar siklus hidupnya sehingga menginduksi perubahan dalam darah. Malaria mempengaruhi hampir seluruh komponen darah. Abnormalitas darah yang telah dilaporkan sehubungan dengan infeksi malaria antara lain anemia, trombositopenia, splenomegali, limfositosis ringan hingga berat serta (dalam kasus yang jarang) *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC). Anemia dan trombositopenia merupakan komplikasi malaria terkait hematologi yang paling sering, dan mendapat banyak perhatian pada literatur ilmiah karena berhubungan dengan mortalitas (Bashawri LAM, 2002).

Perubahan jumlah leukosit total tidak signifikan pada malaria. Gambaran leukosit pada penderita malaria beragam, tergantung dari berbagai faktor seperti lamanya infeksi (akut atau kronis), derajat parasitemia, keparahan penyakit, status imunitas pejamu dan infeksi campuran (Sutanto I, 2009). Kadar leukosit total biasanya normal pada malaria akut, atau terjadi leukopenia pada malaria *falciparum* akut. Pada kasus anak-anak dan dewasa dengan malaria berat dan komplikasi, dapat terjadi leukositosis (Abdalla S, 2004).

Semua jenis parasit penyebab malaria pada manusia menginfeksi eritrosit (Leowattana, 2010). Eritrosit yang terinfeksi akan pecah saat melepaskan merozoit sehingga menyebabkan hemolisis. Kejadian ini terjadi berulang kali dan menyebabkan anemia hemolitik hipokromik mikrositik atau normokromik mikrositik (Dinkes Kalbar, 2010).

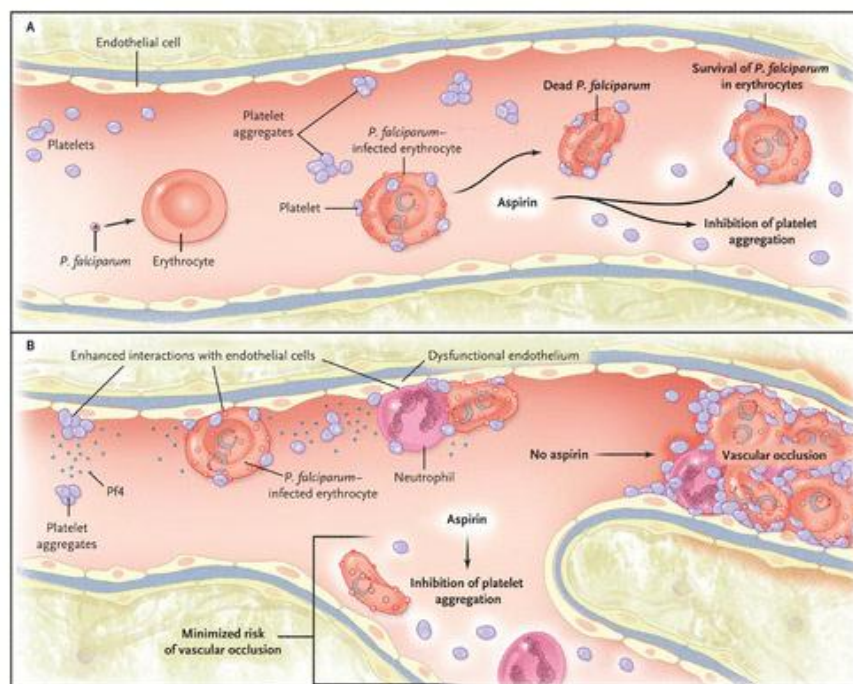
Meskipun malaria merupakan infeksi pada eritrosit, patofisiologi utama dalam perkembangan malaria berat adalah interaksi antara sel terinfeksi dan endotelium mikrovaskular. Aktivasi sel endotel vaskular dianggap sebagai suatu ciri infeksi malaria yang umum terjadi dan memainkan peranan penting dalam patogenesis malaria dengan meningkatkan sekuestrasi dari eritrosit terinfeksi parasit ke pembuluh darah perifer. Trombosit dan produk aktivasinya terlibat dalam sekuestrasi dari eritrosit terinfeksi pada endotel kapiler dan venula, yang merupakan kunci dari proses patologis malaria berat (Abdalla S, 2004). Beberapa studi mengaitkan derajat trombositopenia dengan tingkat keparahan malaria (Leowattana, 2010).

Terdapat beberapa mekanisme yang dipostulasikan sebagai penyebab terjadinya trombositopenia, diantaranya destruksi dimediasi imun, abnormalitas pada struktur trombosit yang diinvasi parasit, apoptosis platelet, DIC (*Disseminated Intravascular Coagulation*), sekuestrasi pada limpa (splenomegali), gangguan koagulasi, dan stress oksidatif (Bhandary N, 2011).

Plasmodium falciparum dapat memodifikasi permukaan eritrosit sehingga terdapat tonjolan-tonjolan, yang disebut knob, sehingga eritrosit terinfeksi parasite akan bersifat mudah melekat, terutama pada eritrosit sekitarnya yang tidak terinfeksi, trombosit dan endotel kapiler (Litbangkes, 2010). Hal

tersebut akan menyebabkan pembentukan roset dan gumpalan dalam pembuluh darah yang dapat memperlambat mikrosirkulasi. Akibatnya secara klinis dapat terjadi gangguan fungsi ginjal, otak dan syok (Sutanto I, 2009).

Terdapat beberapa reseptor yang dapat berikatan pada protein PfEMP (*Plasmodium falciparum* Erythrocyte Membrane Protein) yang terdapat pada knob eritrosit terinfeksi parasit. Salah satunya adalah reseptor CD36 yang terdapat pada trombosit dan endotel pembuluh darah. Penggumpalan dari eritrosit terinfeksi parasit, yang berhubungan dengan keparahan penyakit, terutama dimediasi oleh reseptor CD36 yang diekspresikan oleh trombosit (WHO, 2010). Penempelan dan agregasi trombosit dapat menyebabkan kegagalan perfusi organ dan hipoksia jaringan (de Mast Q, 2007). Aktivasi platelet pada malaria *falciparum* diilustrasikan pada gambar 2.4.



Gambar 2.4 Aktivasi platelet pada malaria *falciparum*

Sumber: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcibr0903050>, diakses 16 April 2018.

Limpa memainkan peranan penting dalam respon imun terhadap parasit malaria. Terdapat studi yang menyebutkan terjadi sekuestrasi trombosit dalam limpa selama infeksi akut (Litbangkes, 2010). Limpa secara normal menyimpan sepertiga trombosit yang dihasilkan, tetapi pada keadaan splenomegali, sumber ini dapat meningkat hingga 80%, dan mengurangi jumlah trombosit yang beredar pada sirkulasi (Price S, 2006).

Pada malaria, IgG yang berhubungan dengan trombosit (*platelet-associated* IgG, PAIgG) meningkat dan berhubungan dengan trombositopenia. Peningkatan PAIgG juga dapat diartikan sebagai aktivasi platelet. Antibodi antiplatelet tersebut dapat mengaktivasi membran trombosit, menyebabkan pembuangan trombosit oleh sistem retikuloendotelial (RE), terutama pada limpa (Abdalla S, 2004). Antibodi IgG yang ditemukan pada membran trombosit juga menyebabkan gangguan agregasi trombosit dan meningkatnya penghancuran trombosit oleh makrofag (Price S, 2006).

Makrofag diduga berperan dalam destruksi trombosit, dimana peningkatan *macrophage-colony stimulating factor* (M-CSF) berhubungan dengan trombositopenia. Trombosit difagosit oleh makrofag teraktivasi pada hati dan limpa. Malaria berat berhubungan dengan kadar M-CSF plasma yang lebih tinggi dari normal. Kadar M-CSF plasma yang meningkat pada malaria, meningkatkan aktivitas makrofag dapat memediasi destruksi trombosit (Bhandary N, 2011).

Masa hidup trombosit pada infeksi malaria berkurang akibat dari ikatan antigen malaria pada trombosit yang diikuti fagositosis yang dimediasi antibodi, atau aktivasi trombosit *in vivo*. Masa hidup trombosit berkurang menjadi 2-3 hari (normalnya 7-10 hari) (George I, 2011).

Infeksi malaria menginduksi pengeluaran radikal *hydroxyl* (OH) dari hepar yang mana bertanggung jawab dalam induksi stress oksidatif dan apoptosis. Parasit malaria sendiri dapat mengeluarkan sejumlah besar H₂O₂ dan O₂ (Araujo CF, 2008). Stress oksidatif melalui *lipid peroxidation*, menyebabkan kematian trombosit prematur, dan menimbulkan trombositopenia (Abdalla S, 2004). Membran trombosit kurang tahan terhadap stress oksidatif, diperkirakan peningkatan stress oksidatif dapat meningkatkan lisis trombosit (Araujo CF, 2008).

Eritrosit yang terinfeksi *Plasmodium falciparum* memiliki kemampuan untuk menstimulasi sel endotel secara langsung. Hemolisis eritrosit pada infeksi malaria menghasilkan faktor proagregasi seperti *adenosine diphosphate* (ADP), yang dapat menimbulkan respon aktivasi dan agregasi trombosit (Abdalla S, 2004). Abnormalitas pada struktur dan fungsi trombosit digambarkan sebagai konsekuensi infeksi malaria. Sebagian besar pasien dengan malaria berat memiliki gambaran darah tepi trombositopenia, namun tranfusi konsentrat trombosit hanya diindikasikan pada pasien dengan perdarahan sistemik (Araujo CF, 2008).

Berkurangnya peredaran trombosit di sirkulasi pada malaria juga diasumsikan akibat mekanisme dimediasi antibodi. Terjadi peningkatan antibodi antiplatelet IgG pada penderita malaria (baik malaria tropika maupun tersiana) yang mengaktivasi membran trombosit, yang menyebabkan pembuangan trombosit oleh sistem retikuloendotelial, khususnya pada limpa. Dalam limpa, trombosit diduga difagosit oleh makrofag teraktivasi (Abdalla S, 2004).

2.5 Hipotesis

Berdasarkan tinjauan teori, maka hipotesis dapat dirumuskan sebagai berikut:

Ha: ada perbedaan kadar trombosit pada penderita malaria tropika dan malaria tersiana di Timika, Papua.