

NASKAH PUBLIKASI

**HUBUNGAN ANTARA DERAJAT KEPARAHAN MALARIA
DENGAN JUMLAH TROMBOSIT PADA PASIEN MALARIA DI RSU
BETHESDA SERUKAM KABUPATEN BENGKAYANG
PERIODE 2009 – 2012**



IVANNA

I11109078

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS TANJUNGPURA

2013

**LEMBAR PENGESAHAN
NASKAH PUBLIKASI**


**HUBUNGAN ANTARA DERAJAT KEPARAHAN MALARIA
DENGAN JUMLAH TROMBOSIT PADA PASIEN MALARIA DI RSU
BETHESDA SERUKAM KABUPATEN BENGKAYANG
PERIODE 2009 – 2012**

TANGGUNG JAWAB YURIDIS MATERIAL PADA


**IVANNA
NIM: I11109078**

DISETUJUI OLEH


PEMBIMBING UTAMA


**Agus Fitriangga, SKM, MKM
NIP. 19790826 2008 12 1 003**

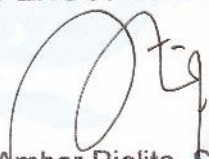
PEMBIMBING KEDUA


**dr. Diana Natalia
NIP. 19791224 200812 2 002**

PENGUJI PERTAMA



**dr. Muhammad In'am Ilmiawan, M. Biomed
NIP. 19791018 2006 04 1 002**

PENGUJI KEDUA


**dr. Ambar Rialita, Sp. KK
NIP. 19691025 2008 12 2 002**



**MENGETAHUI,
DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA**


**dr. Sugito Wonodirekso, MS
NIP. 19481012 197501 1 001**

**HUBUNGAN ANTARA DERAJAT KEPARAHAN MALARIA
DENGAN JUMLAH TROMBOSIT PADA PASIEN MALARIA DI RSU
BETHESDA SERUKAM KABUPATEN BENGKAYANG
PERIODE 2009 – 2012**

Ivanna¹; Agus Fitriangga, S.KM, M.KM²; dr.Diana Natalia³

Intisari

Latar Belakang: Malaria merupakan penyakit infeksi parasit dalam darah yang juga mempengaruhi jumlah trombosit pasien yang terinfeksi malaria. Beberapa penelitian menyebutkan keterlibatan trombosit dalam patogenesis malaria berat. Rumah sakit umum Bethesda Serukam berada di Kabupaten Bengkayang yang merupakan daerah endemik malaria. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui antara derajat keparahan malaria (malaria berat dan malaria tanpa komplikasi) dengan jumlah trombosit. **Metodologi:** Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Pengumpulan data yang diambil dari rekam medis pasien dilakukan di RSU Bethesda Serukam. Data yang diambil berupa diagnosis malaria dan jumlah trombosit dari 125 pasien malaria. Data dianalisis menggunakan uji *Chi-Square*. **Hasil:** Dari penelitian diketahui 33 orang (26,4%) pasien malaria mengalami penurunan jumlah trombosit dan 23 orang (18,4%) pasien malaria mengalami komplikasi malaria berat. Terdapat hubungan bermakna antara derajat keparahan malaria dengan jumlah trombosit ($p = 0,000$). Dan berdasarkan jenis spesies penyebab malaria, terdapat hubungan yang bermakna antara derajat keparahan malaria akibat malaria *falciparum* ($p = 0,001$) dan malaria campuran ($p = 0,048$) dengan jumlah trombosit. **Kesimpulan:** Penurunan jumlah trombosit sering dijumpai pada penderita malaria berat di kabupaten Bengkayang. Penurunan jumlah trombosit secara bermakna berhubungan dengan malaria berat, terutama malaria *falciparum* berat.

Kata kunci: malaria, malaria berat, jumlah trombosit

- 1) Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura Pontianak, Kalimantan Barat
- 2) Departemen Kedokteran Komunitas, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat
- 3) Departemen Parasitologi, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat

**THE RELATIONSHIP BETWEEN SEVERITY OF MALARIA
WITH PLATELET COUNT OF MALARIA INFECTED PATIENT
AT BETHESDA SERUKAM HOSPITAL BENGKAYANG
AT THE PERIOD OF 2009 – 2012**

Ivanna¹; Agus Fitriangga, S.KM, M.KM²; dr.Diana Natalia³

Abstract

Background: Malaria is a parasitic haematological infectious disease which could influence platelet count on the infected patient. Some studies stated that platelet was involved in severe malaria pathogenesis. Bethesda Serukam Hospital is located in Bengkayang, the endemic site of malaria. **Objective:** The objective of this research was to find relationship between the severity of malaria (severe malaria and uncomplicated malaria) with platelet count. **Method:** This research was an analytic observational study with cross sectional approach. The data were collected from medical record of the patients at Bethesda Serukam Hospital. The information collected from data were malaria diagnosis and platelet count of 125 malaria patients. Then the data were analyzed by using Chi-Square test. **Result:** This research found that 33 (26,4%) malaria patients had low platelet count and 23 (18,4%) malaria patients had severe malaria complication. There was a significant relationship between the severity of malaria with platelet count ($p = 0,000$). And based on the malaria species, there were a significant relationship between severity of malaria caused by falciparum malaria ($p = 0,001$) and mixed infection ($p = 0,048$) with platelet count. **Conclusion:** The low platelet count is a common finding in severe malaria patient at Bengkayang. The low platelet count was significantly associated with severe malaria, especially severe falciparum malaria.

Keyword: malaria, severe malaria, platelet count

- 1) Medical School, Faculty of Medicine, Tanjungpura University, Pontianak, West Borneo
- 2) Department of Community Medicine, Medical School, Faculty of Medicine, Tanjungpura University, Pontianak, West Borneo
- 3) Department of Parasitology, Medical School, Faculty of Medicine, Tanjungpura University, Pontianak, West Borneo

Pendahuluan

Malaria merupakan salah satu penyakit endemik di Indonesia yang masih menjadi masalah kesehatan.¹ Malaria mempengaruhi hampir semua komponen darah, dan trombositopenia merupakan salah satu kelainan hematologis yang ditemui, dan banyak mendapat perhatian di literatur ilmiah.² Infeksi *Plasmodium* dapat menyebabkan abnormalitas pada struktur dan fungsi trombosit. Beberapa mekanisme yang dipostulasikan sebagai penyebab trombositopenia diantaranya lisis dimediasi imun, sekuestrasi pada limpa dan gangguan pada sumsum tulang.³

Infeksi kronis *Plasmodium falciparum* dapat menyebabkan komplikasi malaria berat, seperti malaria serebral, malaria algid, anemia berat, gagal ginjal, edema paru, hipoglikemia, syok, *disseminated intravascular coagulation* (DIC), dan kelainan hati.^{4,5} Patofisiologi utama dalam perkembangan malaria berat adalah interaksi antara sel eritrosit terinfeksi dengan endotelium mikrovaskular. Trombosit dan produk aktivasinya terlibat dalam menjembatani sekuestrasi dari eritrosit terinfeksi parasit ke endotel kapiler dan venula, yang merupakan kunci dari proses patologis malaria berat.⁶ Reseptor CD36 pada trombosit dapat berikatan dengan protein PfEMP-1 pada eritrosit terinfeksi parasit, sehingga dapat memediasi perlekatannya pada endotel pembuluh darah.⁷

Terdapat penelitian yang menyatakan hubungan antara trombositopenia dengan malaria berat⁸, dan derajat parasitemia.⁹ Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan antara derajat keparahan malaria dengan jumlah trombosit di rumah sakit Bethesda Serukam, Kabupaten Bengkayang.

Pasien dan Metode

Penelitian ini dilakukan di rumah sakit umum (RSU) Bethesda Serukam Kabupaten Bengkayang. Sebanyak 207 penderita malaria berobat ke RSU

Bethesda Serukam pada tahun 2009 – 2012. Pengambilan data penderita dilakukan di ruang laboratorium RSUD Bethesda yang meliputi nomor rekam medis, serta penderita yang ditemukan parasit *Plasmodium* dalam pemeriksaan apusan darah tepi (*malaria smear*). Kemudian dilakukan penelusuran rekam medis penderita untuk mencari data jumlah trombosit dan kemungkinan komplikasi yang dialami penderita malaria. Pengambilan data dilakukan pada minggu ketiga bulan Januari 2013.

Pasien malaria yang dilibatkan dalam penelitian ini adalah penderita malaria yang ditegakkan diagnosisnya melalui pemeriksaan apusan darah malaria (*malaria smear*), dengan atau tanpa komplikasi malaria berat, dan dilakukan pemeriksaan trombosit yang dilampirkan pada rekam medis pasien. Pasien dengan riwayat penyakit gangguan sumsum tulang dieksklusikan dari penelitian.

Berdasarkan pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium yang dilakukan, penderita dikategorikan dalam penderita malaria tidak berat serta penderita malaria berat, sesuai kriteria *World Health Organization* (WHO).¹⁰ Jumlah trombosit dikelompokkan menjadi jumlah trombosit yang normal dan jumlah trombosit yang menurun. Jumlah trombosit yang normal berkisar dari 150.000/mm³ - 450.000/mm³ dan yang dianggap mengalami penurunan adalah jumlah trombosit kurang dari 150.000/mm³.¹¹ Data dimasukkan kedalam tabel 2x2 dan dianalisis menggunakan aplikasi SPSS 20. Dilakukan uji hipotesis dengan *Chi-Square* untuk analisis secara bivariat. Jika tidak memenuhi syarat, digunakan uji *Fisher*. Hasil penelitian bermakna jika didapatkan nilai $p < 0,05$.

Hasil

Subjek penelitian yang memenuhi kriteria, dan dilibatkan dalam penelitian ini adalah sebanyak 125 orang (74 orang laki-laki dan 51 orang perempuan). Rentang usia penderita berkisar 2 – 73 tahun, rata-rata usia penderita 21,73

± 1,376 tahun. Sebagian besar penderita berasal dari kabupaten Bengkayang (64,8%). Keluhan utama yang sering ditemukan adalah demam (77,6%). Jenis infeksi malaria tersering adalah malaria *falciparum*. Karakteristik subjek penelitian disajikan dalam tabel 1.

Tabel 1 Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik		Jumlah	Persentase(%)
Jenis Kelamin	Laki – laki	74	59,2
	Perempuan	51	40,8
Rentang usia	2 – 10	35	28,0
	11 – 19	26	20,8
	20 – 28	32	25,6
	29 – 37	12	9,6
	38 – 46	11	8,8
	47 – 55	4	3,2
	56 – 64	4	3,2
	65 – 73	1	0,8
Asal daerah	Bengkayang	81	64,8
	Landak	30	24
	Pontinak	8	6,4
	Singkawang	3	2,4
	Sambas	1	0,8
	Ketapang	1	0,8
	Melawi	1	0,8
Keluhan utama	Demam	97	77,6
	Nyeri perut	8	6,4
	Penurunan kesadaran	4	3,2
	Sakit kepala	4	3,2
	Lemah	3	2,4
	Mual dan muntah	2	1,6
	Ngilu	2	1,6
	Lain – lain	5	4,0
Jenis infeksi malaria	Malaria <i>falciparum</i>	74	59,2
	Malaria <i>vivax</i>	44	35,2
	Malaria campuran	7	5,6

Jumlah trombosit seluruh subjek penelitian sebagian besar berada dalam rentang normal (73,6%). Terdapat 33 orang (26,4%) penderita malaria yang mengalami penurunan jumlah trombosit. Rata-rata jumlah trombosit penderita adalah $221.968 \pm 9532,09/\text{mm}^3$. Distribusi jumlah trombosit subjek penelitian berdasarkan jenis infeksi malaria disajikan dalam tabel 4.

Tabel 4 Distribusi Jumlah Trombosit Subjek Penelitian Berdasarkan Jenis Infeksi Malaria

Jumlah Trombosit	Jenis Infeksi			Jumlah	Persentase (%)
	Malaria <i>falciparum</i>	Malaria <i>vivax</i>	Malaria campuran		
Normal	53	34	5	92	73,6
Menurun	21	10	2	33	26,4
Total	74	44	7	125	100

Sebanyak 23 orang (18,4%) dari subjek penelitian menderita malaria berat. Sebagian besar komplikasi malaria berat diakibatkan oleh infeksi *Plasmodium falciparum*. Distribusi derajat keparahan malaria subjek penelitian berdasarkan jenis infeksi malaria disajikan dalam tabel 5.

Tabel 5 Distribusi Derajat Keparahan Malaria Subjek Penelitian Berdasarkan Jenis Infeksi Malaria

Derajat Keparahan Malaria	Jenis Infeksi			Jumlah	Persentase (%)
	Malaria <i>falciparum</i>	Malaria <i>vivax</i>	Malaria campuran		
Tidak Berat	53	44	5	102	81,6
Berat	21	0	2	23	18,4
Total	74	44	7	125	100

Hasil penelitian ini menunjukkan, penurunan jumlah trombosit (trombositopenia) ditemukan pada 60,9% penderita malaria berat.

Dilakukan perhitungan uji hipotesis dan didapatkan terdapat perbedaan bermakna antara derajat keparahan malaria dengan jumlah trombosit ($p = 0,000$) Hubungan derajat keparahan malaria dengan jumlah trombosit disajikan dalam tabel 6.

Tabel 6 Hubungan derajat keparahan malaria dengan jumlah trombosit

Derajat Keparahan Malaria	Jumlah Trombosit				Total	
	Normal		Menurun		N	%
	N	%	N	%		
Tidak berat	83	81,4	19	18,6	102	100
Berat	9	39,1	14	60,9	23	100

Chi-square ($p = 0,000$)

Kemudian dilakukan uji lanjutan untuk mengetahui jenis infeksi malaria penyebab malaria berat yang berpengaruh terhadap jumlah trombosit. Hasil uji statistik menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara keparahan malaria akibat malaria *falciparum* dengan jumlah trombosit ($p = 0,001$). Hasil uji statistik juga menunjukkan adanya hubungan antara derajat keparahan akibat malaria campuran dengan jumlah trombosit ($p = 0,048$)

Tabel 7 Hubungan Derajat Keparahan Malaria Berdasarkan Jenis Infeksi Malaria dengan Jumlah Trombosit

Jenis Infeksi Malaria		Jumlah Trombosit		Total	Nilai $-p$
		Normal	Menurun		
Malaria <i>falciparum</i>	Tidak Berat	44	9	53	0,001*
	Berat	9	12	21	
Malaria <i>vivax</i>	Tidak Berat	34	10	44	-
	Berat	0	0	0	
Malaria campuran	Tidak Berat	5	0	5	0,048**
	Berat	0	2	2	
Total		92	33	125	

*uji *Chi-square*

**uji *Fisher*

Pembahasan

Patofisiologi utama dari perkembangan malaria berat adalah interaksi antara sel terinfeksi dengan endotelium mikrovaskular. Trombosit dan produk aktivasinya terlibat dalam sekuestrasi eritrosit terinfeksi ke endotel kapiler dan vena. Komponen ini dipengaruhi oleh infeksi malaria dan terlibat dalam patogenesis penyakit.⁶

Dari hasil penelitian yang disajikan pada tabel 6 didapatkan persentase penurunan jumlah trombosit lebih besar pada penderita malaria berat (60,9%) dibanding penderita malaria tidak berat (18,6%). Hasil uji statistik menunjukkan bahwa H_0 ditolak, menunjukkan adanya hubungan antara derajat keparahan malaria dengan jumlah trombosit ($p = 0,000$).

Penelitian Leowattana dkk⁸ di Bangkok memberikan hasil serupa. Penelitian ini menggunakan metode kasus kontrol terhadap 110 penderita malaria berat dan malaria tidak berat. Trombositopenia ditemukan pada 73,6% penderita malaria tanpa komplikasi, dan 90,9% pada kasus malaria berat. Kadar trombosit secara signifikan lebih rendah pada kasus malaria berat ($p < 0,01$). Progresivitas penurunan trombosit sebanding dengan derajat parasitemia penderita ($p = 0,005$).⁹ Penelitian di Kenya juga memberikan gambaran serupa. Risiko trombositopenia meningkat sehubungan dengan penambahan jumlah parasit ($p < 0,0001$) dan salah satu gejala malaria berat, yakni keadaan umum yang lemah ($p = 0,014$).¹²

Hasil penelitian di Dakar menyatakan terdapat hubungan yang signifikan antara trombositopenia dengan derajat keparahan dan prognosis pada anak-anak yang menderita malaria *falciparum*. Pada kasus berat, anak-anak dengan nilai trombosit $< 100.000/\text{mm}^2$ memiliki kemungkinan meninggal lebih besar (20%) dibandingkan mereka dengan jumlah trombosit lebih tinggi ($p < 0,0003$).¹³

Berbagai macam mekanisme dipostulasikan sehubungan dengan keterlibatan trombosit dalam patogenesis malaria yang memicu terjadinya malaria berat, khususnya pada penderita malaria *falciparum*. Eritrosit terinfeksi parasit (*Plasmodium falciparum*) mengekspresikan *Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1* (PfEMP1) pada permukaannya. Salah satu reseptor yang dapat berikatan dengan PfEMP1 adalah reseptor CD36 yang terdapat pada endotel pembuluh darah dan trombosit. Mikrosirkulasi otak sedikit sekali mengekspresikan reseptor CD36. Untuk melekat pada endotel otak, PfEMP1 melekat pada reseptor CD36 yang terdapat pada trombosit. Trombosit berperan dengan menstabilkan dan menguatkan jembatan antara eritrosit dan sel endotel, yang diyakini sebagai dasar dari malaria *falciparum* berat.^{2,14}

Teori tersebut didukung oleh penelitian Mayor dkk¹⁵ yang mendapatkan prevalensi kejadian penggumpalan dimediasi trombosit lebih besar secara signifikan pada penderita malaria berat dibandingkan penderita malaria tidak berat ($p = 0,019$). Percobaan eksperimental terhadap tikus yang diinfeksi *Plasmodium berghei* membuktikan bahwa adhesi trombosit berperan dalam patogenesis malaria. Terjadi peningkatan adhesi trombosit pada vena otak tikus-tikus yang diinfeksi *Plasmodium berghei* secara bermakna dibandingkan dengan tikus-tikus yang tidak diinfeksi ($p < 0,005$).¹⁶ Penggumpalan dimediasi trombosit pada eritrosit terinfeksi parasit diasumsikan oleh beberapa peneliti sebagai bentuk inhibisi terhadap perkembangan maturasi parasit. Trombosit menghalangi pengambilan nutrisi lewat transporter protein yang terletak di pada membran plasma eritrosit dengan menggumpal disekitar eritrosit terinfeksi parasit.¹⁷

Faktor von Willebrand (vWF) merupakan glikoprotein plasma yang memainkan peran penting pada hemostasis primer dengan memediasi adhesi trombosit pada daerah jejas vaskular.¹³ de Mast dkk¹⁸ di Belanda mengadakan studi eksperimental untuk mempelajari sekresi vWF pada

malaria. Hasilnya didapatkan korelasi negatif yang kuat antara jumlah trombosit, dan kadar dari vWF plasma ($p = 0,021$) serta vWF teraktivasi ($p = 0,002$).¹⁸

Pada penderita malaria terjadi penurunan aktivitas ADAMTS13 (*a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*), protease pemecah vWF, yang berhubungan dengan peningkatan UL-vWF (*ultra large von Willebrand factor*) dan vWF teraktivasi. Antigen ADAMTS13 berkorelasi negatif dengan antigen vWF secara signifikan ($p = 0,007$). Sementara itu, penurunan jumlah trombosit berhubungan dengan peningkatan faktor aktivasi vWF ($p = 0,004$), menunjukkan adanya peran vWF dalam patogenesis trombositopenia pada malaria.¹⁹

Kadar UL-vWF ditemukan lebih tinggi secara signifikan dalam sirkulasi penderita malaria berat ($p < 0,005$). Sebaliknya, peningkatan antigen vWF dan ikatan kolagen vWF berhubungan dengan penurunan aktivitas ADAMTS13 ($p < 0,005$).²⁰ *Plasmodium falciparum* menginduksi aktivasi sel endotel sistemik akut. Endotelium teraktivasi melepaskan UL-vWF secara cepat, kemudian UL-vWF berikatan dengan trombosit secara kuat. ADAMTS13 memiliki kemampuan untuk memutuskan ikatan tersebut, namun pada penderita malaria terjadi inhibisi dalam aktivitasnya.¹⁴ Hal ini menjelaskan bahwa vWF teraktivasi dapat menjadi penginduksi penting trombositopenia pada malaria dan berkontribusi dalam patogenesis malaria.¹⁸

Sitokin-sitokin inflamasi berperan penting dalam respon imun manusia terhadap penyakit malaria. Salah sitokin yang berperan adalah interleukin 10 (IL-10), sitokin antiinflamasi yang diyakini memiliki efek protektif dengan mencegah produksi berlebihan dari mediator proinflamasi.²¹ Peningkatan sitokin ini berhubungan dengan malaria berat dan trombositopenia. Semua

penderita malaria mengalami peningkatan IL-10 ($p = 0,0038$).²² Terjadi peningkatan signifikan kadar beberapa sitokin pada kasus malaria berat dibandingkan dengan kontrol penderita malaria tanpa komplikasi, salah satunya adalah IL-10 ($p < 0,001$). Peningkatan kadar sitokin IL-10 yang signifikan juga berhubungan dengan komplikasi malaria berat seperti malaria serebral ($p = 0,006$) dan anemia berat ($p = 0,002$).²³ Penderita malaria serebral yang meninggal juga memiliki kadar IL-10 yang lebih tinggi secara signifikan dibandingkan penderita serebral malaria yang mampu bertahan hidup ($p = 0,01$).²⁴

Interleukin 10 diketahui menghambat respon imun protektif terhadap parasit dan terlibat dalam memperburuk parasitemia. Kadar IL-10 yang tinggi berhubungan dengan inhibisi respon proinflamasi, menghasilkan derajat parasitemia yang tinggi, anemia berat akibat ruptur eritrosit terinfeksi parasit, replikasi parasit dan kematian pejamu. Meski demikian IL-10 juga diperlukan untuk mencegah efek berlebihan dari sitokin inflamasi seperti TNF- yang dapat menyebabkan manifestasi malaria berat.²⁵

Interleukin 10 juga mempengaruhi jumlah trombosit pada penderita malaria. Terdapat korelasi negatif yang signifikan antara kadar IL-10, IL-1, MIP-1 dan TNF- dengan jumlah trombosit ($p = 0,005 - 0,007$).²⁴ Penelitian lain mendapatkan hasil serupa, yang menyatakan trombositopenia berkorelasi kuat dengan kadar IL-10 yang tinggi ($p = 0,002$). Peneliti mengasumsikan IL-10 menginduksi penurunan produksi trombosit. Hal ini selain menyatakan adanya peran imunitas penderita terhadap manifestasi trombositopenia pada malaria, juga menjelaskan trombositopenia memiliki hubungan yang kompleks dengan malaria berat.²⁶

Trombosit merupakan mediator respon imun utama, khususnya pada malaria serebral eksperimental. Salah satu mediator trombosit yang penting, *platelet factor 4* (PF4) diidentifikasi berperan dalam meningkatkan produksi

TNF dan IL-6, dengan menginduksi aktivasi monosit untuk menghasilkan sitokin. Hasil penelitian menunjukkan tikus dengan defisiensi PF4 terlindungi dari malaria serebral, dengan kadar sitokin plasma yang rendah pada otak.²⁷

Trombosit memiliki potensi untuk mengubah integritas sawar darah otak, mengubah integritas monolayer sel endotel dengan meningkatkan permeabilitas dan menginduksi apoptosis pada sel endotel. Selain memfasilitasi adhesi eritrosit terinfeksi parasit ke pembuluh darah, trombosit juga diketahui merusak sawar darah otak dengan cara mensekresi IL-1 yang meningkatkan adhesi leukosit ke sel endotel lewat fibrinogen. Trombosit terkait fibrinogen memicu ledakan oksidatif yang dapat merusak sel endotel.²⁸

Trombositopenia juga ditemukan pada penderita dengan malaria *vivax*, meskipun pada penelitian ini tidak ditemukan penderita malaria *vivax* dengan komplikasi malaria berat. Penelitian oleh Koltas dkk²⁹ menyatakan trombositopenia dapat dijadikan penunjang dalam menegakkan diagnosis malaria *vivax*. Nilai rerata trombosit pada penderita malaria secara bermakna lebih rendah dibanding kelompok kontrol ($p < 0,0001$).

Stress oksidatif berperan dalam menyebabkan trombositopenia pada penderita *Plasmodium vivax*. Pada infeksi malaria, sel pejamu dan hepar memproduksi stress oksidatif sebagai pertahanan melawan infeksi. Parasit sendiri dapat mengeluarkan sejumlah besar H₂O₂ dan O₂. Aktivitas enzim antioksidatif eritrositik menurun pada malaria, menyebabkan oksidasi pada struktur lipid sel. Oksidasi dari membran lipid merusak permeabilitas dari membran sel, meningkatkan kerapuhan, mempercepat penuaan dan kematian sel. Mekanisme ini berpengaruh terhadap sel pejamu itu sendiri, salah satunya trombosit, yang memiliki membran rentan terhadap radikal

bebas. Radikal bebas berperan dalam penghancuran struktural dan fungsional trombosit.^{17,30}

Tabel 7 memperlihatkan adanya hubungan antara derajat keparahan akibat malaria *falciparum* ($p=0,001$) dan malaria campuran ($p=0,048$). Signifikansi lebih besar didapatkan pada malaria *falciparum*. Penelitian Mohapatra dkk³¹ menunjukkan nilai rerata jumlah trombosit juga ditemukan lebih rendah pada penderita malaria *falciparum* dibandingkan malaria campuran ($p = 0,01$). Kejadian malaria berat juga lebih sering ditemukan pada malaria *falciparum* dibanding malaria campuran.³¹

Berkurangnya peredaran trombosit di sirkulasi pada malaria juga diasumsikan akibat mekanisme dimediasi antibodi. Terjadi peningkatan antibodi antiplatelet IgG pada penderita malaria (baik *falciparum* maupun *vivax*) yang mengaktivasi membran trombosit, yang menyebabkan pembuangan trombosit oleh sistem retikuloendotelial, khususnya pada limpa. Dalam limpa, trombosit diduga difagosit oleh makrofag teraktivasi.^{2,6}

Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan disimpulkan bahwa pada pasien malaria RSUD Bethesda Serukam Bengkayang periode 2009 – 2012 diketahui sebagian besar penderita malaria berat mengalami penurunan jumlah trombosit (trombositopenia). Terdapat hubungan yang bermakna antara derajat keparahan malaria dengan jumlah trombosit pada penderita malaria, khususnya malaria berat yang diakibatkan oleh *Plasmodium falciparum*.

Daftar Pustaka

1. Direktorat Jendral Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. Pedoman Penatalaksanaan Kasus Malaria di Indonesia. Jakarta: *Departemen Kesehatan Republik Indonesia*, 2008; 1-2.
2. Lacerda MVG, Mourão MPG, Coelho, HCC, Santos, JB. Thrombocytopenia in Malaria : Who Cares?. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2011; 106(1):52-63.
3. Ansari S, Khoharo HK, Abro A, Akhund IA, Qureshi F. Thrombocytopenia in Plasmodium Falciparum Malaria. *J Ayub Med Coll Abbottadab* 2009; 21(2):145-147.
4. Sandjaja, B. Protozoologi Kedokteran, vol 1. Jakarta: *Prestasi Pustaka* 2007; 204-5.
5. Sutanto I, Pribadi W. Parasit Malaria. Di dalam: Buku Ajar Parasitologi Kedokteran, Ed ke-4, Balai Penerbit FKUI, Jakarta 2009; 217-22.
6. Abdalla SH, Geoffrey P. Malaria : A Hematological Perspective. London: *Imperial College Press* 2004; 249-76.
7. Mackintosh, CL, Beeson, JG, Marsh K. Clinical Features and Pathogenesis of Severe Malaria. *TRENDS in Parasitology* 2004 20(12):597-603.
8. Leowattana W, Tangpukdee N, Thar SK, Nakasiri S, Srivilairit S, Kano S, et al. Changes in Platelet Count in Uncomplicated and Severe Falciparum Malaria. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2010; 41(5):1035-41.
9. George I, Ewelike-Ezeani, C. Haematological Changes in Children With Malaria Infection in Nigeria. *JMMS* 2011; 2(4):768-771.
10. WHO - World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria 2nd ed. 2010; 35-7.
11. Wilson D. Manual of Laboratory dan Diagnostic Test. *McGrawHill* 2008; 439-40.
12. Ladhani S, Lowe B, Cole AO, Kowuondo K, Newton CR. Changes in white blood cells and platelets in children with falciparum malaria:

- relationship to disease outcome. *British Journal of Haematology* 2002; 119:839–47.
13. Gerardin P, Rogier C, Amadou, Jouvencel P, Brousse V, Imbert P. Prognostic Value of Thrombocytopenia in African Children with Falciparum Malaria. *Am. J. Trop. Med. Hyg* 2002; 66(6):686–691.
 14. Lopez JA. Malignant Malaria and Microangiopathies: Merging Mechanisms. *Blood Journal* 2010; 115: 1317-1318.
 15. Mayor A, Hafiz A, Bassat Q, Rovira-Vallbona E, Sanz S, Machevo S, et al. Association of Severe Malaria Outcomes with Platelet-Mediated Clumping and Adhesion to a Novel Host Receptor. *PLoS ONE* 2011; 6(4):1 – 8.
 16. Sun G, Chang WL, Lie J, Berney, SM, Kimpel D, van der Heyde HC. Inhibition of Platelet Adherence to Brain Microvasculature Protects against Severe Plasmodium berghei Malaria. *Infection and Immunity* 2003; 71(11):6553-61.
 17. Zaki MM. Parasite Platelet Interactions. *PUJ* 2011; 4(2):127-136.
 18. de Mast Q, Groot E, Lenting PJ, de Groot PG, McCall M, Sauerwein RW, et al. Thrombocytopenia and Release of Activated von Willebrand Factor during Early Plasmodium Falciparum Malaria. *JID* 2007; 196:622-628
 19. de Mast Q. Hematological alterations in malaria. Oisterwijk: *Boxpress BV* 2011; 123-38.
 20. Larkin D, de Laat B, Jenkins PV, Bunn J, Craig AG, Terraube V, et al. Severe *Plasmodium falciparum* Malaria is Associated with Circulating Ultra-Large von Willebrand Multimers and ADAMTS13 Inhibition. *Plos Pathogens* 2009; 5(3):1 – 8.
 21. Perkins DJ, Were T, Davenport GC, Kempaiah P, Hittner JB, Ong'echa JM. Severe Malarial Anemia: Innate Immunity and Pathogenesis. *International Journal of Biological Science* 2011; 7(9):1427 – 1442.
 22. Bouef PS, Loizon S, Awandare GA, Tetteh JKA, Addae MM, Adjei GO, et al. Insights Into Deregulated TNF And IL-10 Production In Malaria:

- Implications For Understanding Severe Malarial Anaemia, *Malaria Journal* 2012;11(253):1 – 9.
23. Lyke KE, Burges L, Cissoko Y, Sangare L, Dao M, Diarra I, et al. Serum Levels of the Proinflammatory Cytokines Interleukin-1 Beta (IL-1), IL-6, IL-8, IL-10, Tumor Necrosis Factor Alpha, and IL-12(p70) in Malian Children with Severe *Plasmodium falciparum* Malaria and Matched Uncomplicated Malaria or Healthy Controls, *Infection and Immunity* 2004; 72(10): 5630 – 5637.
 24. John CC, Opoka RO, Byarugaba J, Idro R, Boivin MJ. Low Levels of RANTES are Associated with Mortality in Children with Cerebral Malaria. *JID* 2006; 194:837 – 845
 25. Niikura M, Inoue S, Kobayashi F. Role of Interleukin – 10 in Malaria: Focusing on Coinfection with Lethal and Nonlethal Murine Malaria Parasites, *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2011;1 – 8.
 26. Khan SJ, Abbas Y, Marwat, Mumtaz A. Thrombocytopenia as an Indicator of Malaria in Adult Population, *Malaria Research and Treatment* 2012;1 – 4.
 27. Srivastava K, Field DJ, Anggrey A, Yamakuchi M, Morrell CN. Platelet Factor 4 Regulation of Monocyte KLF4 in Experimental Cerebral Malaria. *PLoS ONE* 2010; 5(5): 1 – 11.
 28. Combes V, Coltel N, Faille D, Wassmer SC, Grau GE. Cerebral Malaria: Role of Microparticles and Platelets in Alterations of the Blood–Brain Barrier. *International Journal for Parasitology* 2006; 36:541–546.
 29. Koltas IS, Demirhindi H, Hazar S, Ozcan K. Supportive Presumptive Diagnosis of *Plasmodium vivax* Malaria. *Saudi Med J* 2007; 28(4):535-539.
 30. Araujo CF, Lacerda MVG, Abdalla DSP, Lima ES. The Role of Platelet and Plasma Markers of Antioxidant Status and Oxidative Stress in Thrombocytopenia Among Patients with *Vivax* Malaria. *Mem Ist Oswaldo Cruz* 2008; 103(6):517-521

31. Mohapatra MK, Dash LK, Bariha PK, Karuha PC. Profile of Mixed Species (*Plasmodium vivax* and *falciparum*) Malaria in Adults. *JAPI* 2012; 60:20-24.