

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Malaria

Malaria sudah dikenal sejak zaman Yunani. Gejala klinisnya pun khas dan mudah dikenali yaitu pola fluktuasi demam yang teratur disertai menggigil. Demam tertian dan demam kuartan sudah dikenali pada saat itu. Selain itu, terdeteksi juga adanya kelainan pada organ limpa yang disebut splenomegali, di mana limpa mengalami pembesaran dan pengerasan, itulah sebabnya malaria dahulu disebut juga demam kura-kura.

Karena wabah penyakit di sekitar kota Roman saat itu, orang percaya bahwa malaria adalah hukuman dewa. Istilah “malaria” mengacu pada udara yang buruk, karena penyakit ini biasanya terjadi di daerah rawa yang menghasilkan aroma tidak sedap ke daerah sekitarnya.

Laveran menemukan tahap perkembangan parasit malaria yang berbentuk seperti buah pisang di dalam darah pasien pada abad ke-19. Selanjutnya Ross (1897) mengemukakan bahwa nyamuk di sekitar rawa menyebarkan penyakit malaria (Sutanto dkk., 2008).

a. Epidemiologi Malaria

Malaria dapat menyerang daerah yang memiliki ketinggian sekitar 400 meter di bawah permukaan laut hingga 2600 meter di atas permukaan laut. Contohnya, Laut Mati dan Londiani di Kenya dengan ketinggian 2600 meter di atas permukaan laut, sementara Cochabamba di Bolivia bahkan mencapai 2800 meter. Penyakit ini dapat ditemukan di daerah yang terletak di antara 64° Lintang Utara seperti di Archangel di Rusia, hingga 32° Lintang Selatan seperti di Cordoba di Argentina. Wilayah tertentu di antara garis lintang dan garis bujur tidak terpengaruh oleh malaria. Penyakit malaria ditemukan menyebar dengan luas di semua kepulauan Indoesia, terutama di wilayah Indonesia timur (Sutanto dkk., 2008).

World Malaria Report (WMR) 2022 memperkirakan terjadi peningkatan kasus malaria dari tahun 2020 hingga 2021 yang semula terdapat 245 juta kasus

menjadi 247 juta kasus malaria, peningkatan tersebut sebagian besar terjadi di negara-negara di wilayah Afrika. Berdasarkan *Routine Malaria Report*, jumlah kasus malaria di Indonesia meningkat sekitar 30% dari 304.607 kasus pada tahun 2021 menjadi 400.253 kasus pada tahun 2022 dengan jumlah kasus tertinggi berada di Provinsi Papua yaitu 356.889 kasus (90%) untuk kasus nasional (Direktorat P2PM Kemenkes, 2023).

b. Siklus Hidup *Plasmodium*

Secara umum, siklus hidup keempat spesies *Plasmodium* memiliki banyak kesamaan. Proses ini melibatkan dua fase yang berbeda, yaitu fase seksual eksogen (sporogoni) pada tubuh nyamuk *Anopheles* betina dan fase aseksual (skizogoni) pada tubuh inang vertebrata (Sutanto dkk., 2008).

1) Fase seksual (Sporogoni)

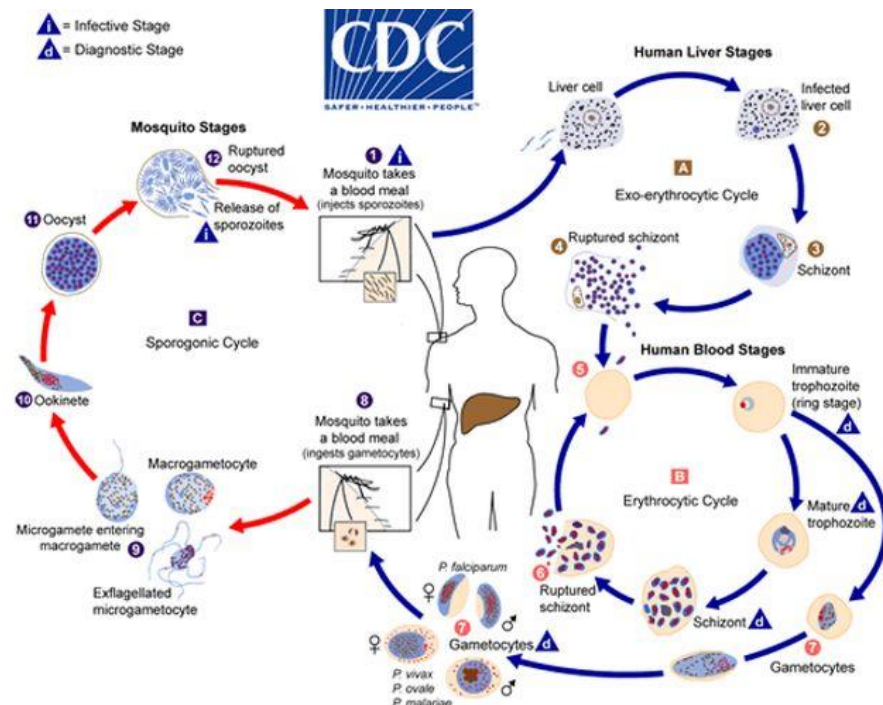
Siklus seksual diawali dengan pembentukan *ookinet* di dalam perut nyamuk, yaitu melalui peleburan gamet betina dan gamet jantan. *Oookinet* menembus lambung nyamuk, maka akan terbentuk kista pada lapisan luar lambung, yang dapat bertahan selama 8-35 hari tergantung kondisi lingkungan dan jenis parasit. Ribuan sporozoit terbentuk, yang selanjutnya menyebar di seluruh tubuh nyamuk, termasuk dalam kelenjar ludahnya. Saat sporozoit mencapai tahap kematangan di kelenjar tersebut, ia siap untuk menginfeksi ketika nyamuk menggigit seseorang (Fitriana, 2022).

2) Fase aseksual (Skizogoni)

Gejala yang ditunjukkan oleh seorang yang tergigit nyamuk infeksi tergantung dengan jumlah sporozoit, kualitas *Plasmodium*, serta sistem kekebalan tubuh. Sporozoit memulai tahap eksoeritosis, berpindah ke hepatosit. Sporozoit berkembang menjadi skizon, kemudian pecah dan melepaskan merozoit jaringan. Selanjutnya, siklus eritrositer akan dimulai ketika merozoit memasuki peredaran darah dan menginfeksi eritrosit. Terjadi perubahan morfologi pada merozoit yang berada dalam sel darah merah, yaitu membentuk vakuola dan sitoplasma berbentuk cincin, yang kemudian berubah menjadi trofozoit. Proses modifikasi ini memakan waktu 23 hari. Merozoit ini berkembang menjadi gametosit untuk memulai siklus

seksual kembali. Umumnya ketika sel darah merah yang terinfeksi pecah, maka akan langsung muncul gejala klinis (Fitriana, 2022).

Pada kasus *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale*, ada beberapa parasit yang tidak melanjutkan siklus hidupnya ke sel darah merah setelah menembus sel hati, tetapi tetap berada di jaringan hati yang di sebut hipnozoit. Bentuk hipnozoit inilah pemicu kambuhnya penyakit malaria. Pada pasien pembawa hipnozoit, jika sewaktu-waktu sistem kekebalan tubuhnya melemah, seperti karena kelelahan, sibuk, stres, atau adanya perubahan iklim, maka hipnozoit yang ada di dalam tubuhnya akan diberi rangsangan agar melanjutkan tahap parasit dari sel hati menuju sel darah merah. Setelah sel darah merah yang terinfeksi pecah, gejala penyakit akan kembali muncul. Contohnya, satu hingga dua tahun sebelumnya pernah tertular dan sembuh setelah mendapat pengobatan. Jika ia kemudian kelelahan atau stres, meskipun orang tersebut tidak digigit oleh nyamuk *Anopheles* betina, gejala malaria akan muncul kembali (Fitriana, 2022)



Sumber: Center for Disease and Prevention, 2020

Gambar 2.1 Siklus Hidup *Plasmodium*

c. Patologi dan Gejala Klinis

Pada kasus malaria, masa tunas intrinsik bermula sejak masuknya sporozoit ke dalam inang dan berlangsung hingga timbulnya gejala demam. Durasi masa

inkubasi bervariasi antara 8-37 hari tergantung pada spesies parasit (lebih pendek untuk *P. falciparum*, lebih panjang untuk *P. malariae*), tingkat keparahan penyakit, pengobatan sebelumnya atau tingkat kekebalan inang. Selain itu juga tergantung pada cara penularannya akibat gigitan atau induksi nyamuk, seperti lewat transfusi darah yang mengandung fase aseksual. Masa tunas intrinsik berakhir ketika timbulnya gejala awal (Sutanto dkk., 2008).

Masa prepaten dimulai dari masuknya sporozoit hingga ditemukannya parasit malaria pertama kali dalam darah, karena jumlahnya telah melebihi ambang batas mikroskopis. Waktu yang dibutuhkan bagi parasit malaria untuk berkembang di dalam tubuh manusia setelah ditulakan oleh nyamuk berbeda-beda. Untuk malaria falsiparum, masa inkubasinya adalah 12 hari, sementara untuk malaria vivaks dan malaria ovale, waktu inkubasinya berkisar antara 13-17 hari, sedangkan malaria malariae memiliki masa inkubasi lebih lama, yaitu sekitar 28-30 hari. Penularan parasit malaria berbeda antara pasien *non-imun* (yang tinggal di daerah tidak endemis) dan pasien imun atau *semi-imun* (bertempat tinggal di daerah endemis malaria). Keterlambatan dan kesalahan diagnosis malaria pada pasien yang tidak memiliki kekebalan tubuh yang cukup dapat berdampak meningkatnya kasus malaria berat atau malaria komplikasi (Sutanto dkk., 2008).

Pasien *non-imun* biasanya mengalami demam sekitar dua minggu setelah mereka kembali dari daerah endemis. Demam atau riwayat demam dengan suhu tubuh di atas 38 °C sering terjadi pada pasien yang mengalami malaria. Pada awal timbulnya infeksi, demam biasanya terjadi setiap hari sehingga tidak khas dan tidak teratur. Demam bisa terjadi dalam bentuk yang berbeda, yaitu remiten (demam yang kambuh dan mereda secara berkala) atau terus menerus (demam yang berlangsung tanpa henti). Sakit kepala, menggigil, dan nyeri pada sendi adalah gejala klinis yang biasanya terjadi pada anak (Sutanto dkk., 2008).

Terjadinya demam pada pasien malaria berhubungan dengan sporulasi. Sporulasi adalah proses pecahnya skizon dewasa dan melepaskan merozoit ke dalam aliran darah. Skizon setiap kelompok (*brood*) menjadi dewasa dalam waktu 48 jam pada malaria vivaks dan ovale, sehingga menyebabkan frekuensi demam yang tersian. Sedangkan pada *P. malariae* yang menyebabkan malaria

kuartana terjadi setiap 72 jam. Timbulnya demam juga tergantung dengan jumlah parasit yang ada (kepirogenisitas, batas demam). Demam yang khas terdiri dari beberapa fase serangan: (Sutanto dkk., 2008)

1) Fase Menggigil

Fase ini bermula pada saat pasien merasa sangat dingin yang menyebabkan menggigil. Pasien menutupi tubuhnya menggunakan selimut dan pakaian tebal. Denyut nadi lemah namun cepat, jari-jari dan bibirnya membiru, kulitnya pucat serta kering. Terkadang disertai muntah. Seringkali disertai kejang pada anak-anak. Tahap ini berlangsung dalam rentang waktu antara 15 menit hingga 1 jam.

2) Fase Puncak

Demam bermula ketika rasa dingin berubah menjadi sangat panas. Kulit terbakar dan kering, wajah memerah, sakit kepala bertambah parah, biasanya timbul mual dan muntah, denyut nadi kuat dan cepat. Ketika suhu mengalami kenaikan sampai $>41\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($106\text{ }^{\circ}\text{F}$) pasien merasa sangat haus. Fase ini terjadi selama 2-6 jam.

3) Fase Berkeringat

Pasien mulai banyak berkeringat, yang menyebabkan tempat tidurnya menjadi basah. Suhu tubuh menurun dengan cepat, terkadang di bawah batas normal. Pasien cenderung tidur dengan nyenyak sebelum akhirnya bangun dengan rasa lemas namun merasa lebih sehat. Fase ini terjadi selama 2-4 jam (Sutanto dkk., 2008).

2. Malaria vivaks

Nyamuk *Anopheles* betina merupakan inang definitif parasit ini, sedangkan inang perantaranya adalah manusia. Penyakit malaria vivaks disebabkan oleh *Plasmodium vivax* yang disebut juga malaria tersiana (Sutanto dkk., 2008).

a. Distribusi Geografis

P. vivax ditemukan di daerah subtropis, seperti Amerika Serikat, Amerika Utara, Turki, Mediterania Timur, Cina, Korea Selatan, dan beberapa negara Eropa pada musim panas. Jika di daerah tropis dapat ditemukan di Asia Timur (Cina, wilayah Mekong), Asia Selatan (Srilangka dan India), Filipina, Indonesia, serta wilayah Pasifik seperti, kepulauan Solomon, Papua Nugini, dan Vanuatu.

Spesies ini jarang ditemukan di Afrika, terutama Afrika Barat dan Afrika Utara. *P. vivax* tersebar di seluruh kepulauan Indonesia dan merupakan spesies yang paling banyak di antara spesies lainnya pada musim kemarau, biasanya di daerah endemik (Sutanto dkk., 2008).

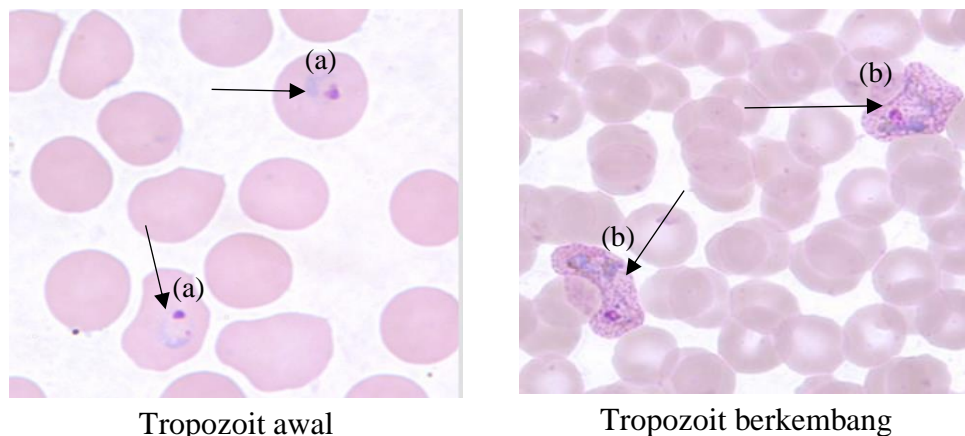
b. Daur Hidup

Sporozoit dimasukkan oleh nyamuk *Anopheles* betina dengan cara menusuk melalui kulit ke dalam sirkulasi perifer manusia. Sporozoit masuk ke dalam sel hati dan berkembang menjadi skizon hati setelah $\pm \frac{1}{2}$ jam, dan sebagian lagi menjadi hipnozoit. Skizon hati membentuk ± 10.000 merozoit, dan berukuran 45 mikron. Skizogoni hati terjadi ketika skizon hati ini berkembang biak secara aseksual selama siklus praeritrosit atau eksoeritrosit primer (Sutanto dkk., 2008).

Siklus eksoeritrosit sekunder dimulai ketika hipnozoit aktif kembali setelah beberapa waktu beristirahat di dalam sel hati. Setelah meninggalkan hati sebagai skizon, merozoit memasuki peredaran darah dan menginfeksi sel darah merah, yang juga dikenal sebagai proses skizogoni darah. Di dalam sel darah merah, merozoit dalam bentuk cincin yang masih muda tumbuh menjadi tropozoit dengan ukuran $\pm \frac{1}{3}$ dari sel darah merah. Waktu yang dibutuhkan bagi nyamuk untuk melalui siklus seksual (sporogoni) adalah 8-9 hari pada suhu 27 °C dan 16 hari pada suhu 20 °C. Sementara itu, pada suhu kurang dari 15 °C tidak mungkin terjadi perkembang biakan secara seksual (Sutanto dkk., 2008).

c. Morfologi

1) Bentuk Tropozoit

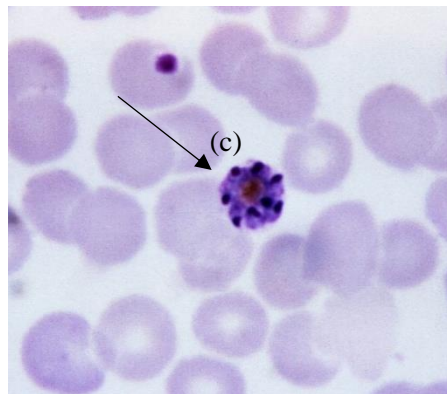


Sumber: *Center for Disease and Prevention, 2020*

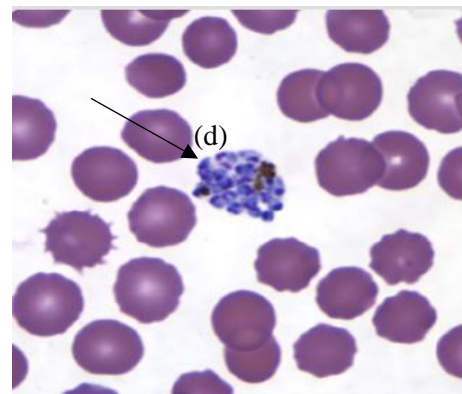
Gambar 2.2 Tropozoit *Plasmodium vivax* (a dan b)

Pewarnaan Giemsa membuat sitoplasma parasit berwarna biru, vakuola besar, inti berwarna merah, dan terlihat berupa titik halus berwarna merah dengan ukuran dan bentuk serupa yang disebut dengan titik *Schuffner*. Trophozoit muda kemudian berubah menjadi trophozoit berkembang dan memiliki sitoplasma yang tidak beraturan (*amoeboid*). Pigmen parasit menjadi lebih terlihat dan berwarna kuning tengguli (Sutanto dkk., 2008).

2) Bentuk Skizon



Skizon immatur



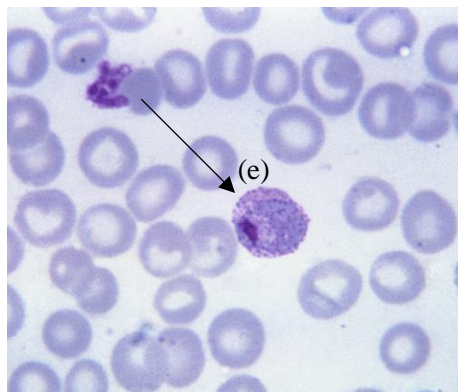
Skizon matur

Sumber: *Center for Disease and Prevention, 2020*

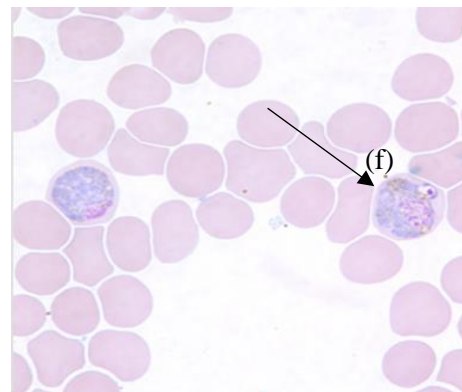
Gambar 2.3 Skizon *Plasmodium vivax* (c dan d)

Skizon immatur dari siklus eritrosit mengandung <10 buah merozoit, sedangkan pada skizon matur mengandung 12-18 buah merozoit dan mengisi seluruh eritrosit dengan pigmen yang berkumpul di bagian tengah atau tepi (Sutanto dkk., 2008).

3) Bentuk Gametosit



Makrogametosit



Mikrogametosit

Sumber: *Center for Disease and Prevention, 2020*

Gambar 2.4 Gametosit *Plasmodium vivax* (e dan f)

Beberapa merozoit berubah menjadi tropozoit yang memiliki kemampuan untuk menghasilkan gamet. Makrogametosit (betina) dan mikrogametosit (jantan) berbentuk lonjong atau bulat, memenuhi hampir seluruh sel darah merah dan masih terlihat titik-titik *Schuffner* disekitarnya. Dalam sitoplasma makrogametosit terdapat nucleus yang sangat padat dan berwarna merah, dan sitoplasma berwarna biru. Sementara itu, mikrogametosit sitoplasma nya berwarna biru keabu-abuan, dengan inti berukuran besar, dan tersebar. Inti umumnya terletak di pusat. Butiran partikel berwarna cerah dari pigmen gametosit dapat ditemui di dalam sitoplasma secara merata. Nyamuk muda memiliki pigmentasi kuning tengguli yang terdiri dari 30-40 sel pigmen butiran halus, dengan susunan yang tidak terlihat dengan jelas (Sutanto dkk., 2008).

d. Patologi dan Gejala Klinis

Masa tunas intrinsik umumnya membutuhkan waktu antara 12-17 hari, dan dapat berlangsung dalam rentang waktu 6-9 bulan atau bahkan lebih lama pada beberapa *strain P. vivax*. Gejala awal berupa nyeri kepala, nyeri punggung, mual, dan rasa tidak enak badan. Selama 2-4 hari awal, demam tidak teratur, lalu berhenti dengan gejala yang berbeda di pagi dan sore hari, suhu tubuh meningkat dan kemudian kembali normal. Suhu tubuh dapat mencapai lebih dari 40,6 °C (105 °F).

Trombositopenia dan peningkatan jumlah trombosit sering terlihat setelah pemberian obat antimalaria. Selain itu, pada waktu tertentu dapat kambuh yang disebabkan oleh hipnozoit yang menjadi aktif kembali (Sutanto dkk., 2008).

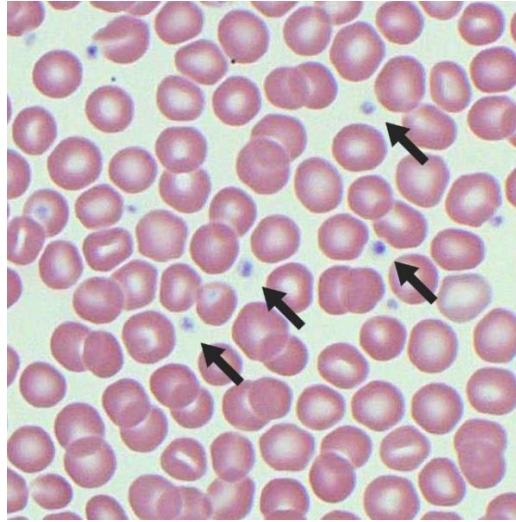
e. Diagnosis

Umumnya, diagnosis untuk malaiia vivaks baik dan tidak menimbulkan resiko kematian. Jika tidak mendapat pengobatan, gejala awal bisa berlangsung selama 2 bulan atau bahkan lebih lama. Infeksi malaria vivaks rata-rata dapat bertahan selama 3 tahun tanpa pengobatan. Namun pada beberapa kasus, terutama karena kambuh dapat bertahan lebih lama (Sutanto dkk., 2008).

3. Trombosit

Trombosit adalah sel darah yang berukuran kecil, berdiameter 2-4 μm yang ditemukan dalam plasma darah yang bersirkulasi. Karena terdegradasi dengan cepat dan mudah, jumlahnya bervariasi dari 150.000 hingga 450.000/ mm^3 darah,

tergantung pada jumlah yang diproduksi, kegunaan, dan kecepatan degradasi. Dibentuk oleh fragmentasi raksasa sumsum tulang yang disebut *trombomegakaryosit*. Trombosit diproduksi oleh *trombopoetin* (Desmawati, 2013)



Sumber: *MedSchool*, 2021

Gambar 2.5 Trombosit

a. Urutan Perkembangan Trombosit

Trombosit berasal dari BFU-M (*Burst Forming Unit-Megakaryocyte*) dan CFU-M (*Colony Forming Unit-Megakaryocyte*). BFU-M merupakan sel progenitor yang sangat primitif yang berasal dari megakariosit. Ciri khas megakariosit adalah sel multilobular tanpa inti. Pembentukan trombosit diawali dengan munculnya warna merah muda pada sitoplasma megakariosit yang dikeluarkan melalui pemecahan dinding sel. Pada umumnya, trombosit yang lebih muda memiliki dimensi yang lebih besar jika dibandingkan dengan trombosit yang lebih tua. Berbeda dengan megakariosit, trombosit tidak mempunyai inti. Sitoplasma berwarna biru muda atau ungu kemerahan. Selama perjalanan di dalam aliran darah, trombosit tidak berhubungan satu sama lain maupun dengan lapisan dalam pembuluh darah. Sel trombosit mempunyai tingkat sensitivitas yang tinggi dan mampu membentuk pseudopodia hanya dengan rangsangan kecil. Trombosit lengket dengan stimulasi yang kuat tanpa kehilangan bentuknya yang seperti piring. Namun, dengan rangsangan tambahan, pseudopodia berubah menjadi tidak beraturan. Perubahan bentuk sel ini disebabkan oleh peningkatan kadar kalsium sitoplasma. Perubahan bentuk ini dapat mengakibatkan kontraksi

di dalam sel yang bisa menyebabkan pelepasan sejumlah besar organel (Kiswari, 2014).

b. Fungsi Trombosit

Fungsi trombosit adalah untuk menjaga perdarahan tetap utuh setelah mikrotrauma harian pada endotel, yang memicu penyumbatan pembuluh darah terkena trauma, dan menjaga stabilitas fibrin. Trombosit mulai saling menempel saat bersentuhan dengan kolagen pada dinding pembuluh darah yang mengalami kerusakan, mereka mulai saling mengikat satu sama lain. Agar trombosit dapat lebih kuat dalam menyumbat, proses pembentukan bekuan terjadi di sekitar luka dan mengubah darah menjadi gel yang tidak dapat mengalir (Desmawati, 2013).

Ketika pembuluh darah rusak, trombosit menumpuk di lokasi kerusakan. Trombosit dan sel darah lainnya mengeluarkan zat yang membuat trombosit saling menempel, yang kemudian membentuk sumbatan atau tamponade yang menghentikan pendarahan untuk sementara waktu. Trombosit melepaskan zat lain yang mengaktifkan faktor pembekuan dalam plasma darah (Desmawati, 2013).

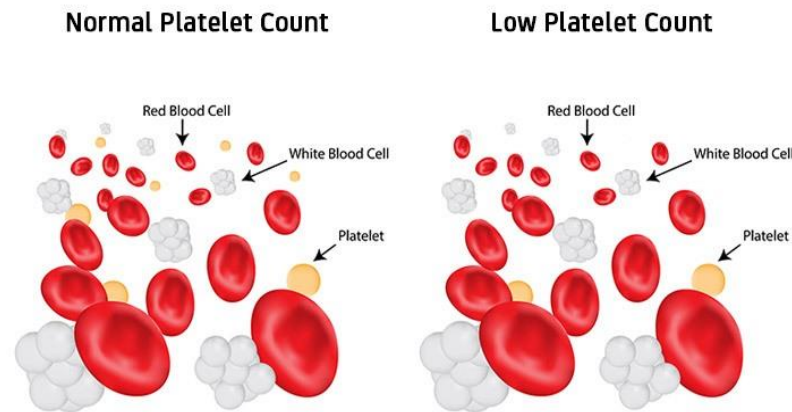
Fungsi trombosit berhubungan dengan pembekuan darah dan hemostasis (menghentikan pendarahan). Kerusakan pembuluh darah dapat dihentikan dengan beberapa tahapan sebagai berikut:

- 1) Permukaan menjadi lengket sehingga menyebabkan trombosit saling menempel dan menutupi luka akibat pembekuan darah.
- 2) Merangsang vasokonstriksi sehingga ukuran lubang pembuluh darah mengalami penyempitan (Desmawati, 2013).

4. Patogenesis Malaria Penyebab Trombositopenia

Trombositopenia merupakan kejadian turunnya jumlah trombosit dalam darah hingga $<150.000/\mu\text{L}$. Fungsi dan struktur trombosit berubah karena terinfeksi penyakit malaria. Jumlah trombosit pada pasien malaria mengalami penurunan disebabkan oleh berbagai faktor, seperti lisis yang diperantarai imun, sekuestrasi limpa, kelainan sumsum tulang, dan fagositosis makrofag. Peningkatan penyerapan di limpa pada pasien malaria dapat menimbulkan turunnya jumlah trombosit. Limpa mempunyai dua fungsi dalam tubuh, yaitu sebagai penyaring darah dan pembuangan eritrosit tua, serta sebagai penghasil

limfosit, yang mengeluarkan antibodi dan membantu sistem kekebalan tubuh. (Sinaga dkk., 2023)



Sumber: Infolabmed, 2019

Gambar 2.6 Jumlah Trombosit Normal dan Jumlah Trombosit Rendah

Immunoglobulin G (IgG) pada pasien malaria terhubung langsung dengan antigen malaria yang kemudian menyebabkan lisis trombosit. *Platelet Association Immunoglobulin G* (PAIgG) dapat mengaktifkan trombosit, yang mengakibatkan kerusakan pada trombosit di dalam sistem retikuloendotelial (RE), terutama di limpa. Limpa berperan penting dalam menanggapi infeksi dari parasit malaria. Sel-sel yang dapat menghancurkan parasit, seperti makrofag dan limfosit mengalami peningkatan produksi, sehingga menyebabkan limpa mengalami pembesaran dan dapat terdeteksi dengan rabaan pada tiga hari setelah terjadinya infeksi yang akut, trombosit akan dikumpulkan dan dihancurkan di dalam limpa sebelum dilepaskan kembali ke dalam aliran darah (Sinaga dkk., 2023).

Makrofag diyakini berperan dalam penghancuran trombosit pada malaria, di mana peningkatan kadar M-CSF (*Macrophage-Colony Stimulating Factor*) dalam uji klinis menyebabkan aktivasi makrofag meningkat. Ini kemudian menyebabkan penghancuran trombosit di limpa dan mengakibatkan terjadinya trombositopenia. Sumsum tulang adalah bagian tubuh yang terdiri dari sel stem, yang berfungsi dalam pembentukan berbagai jenis sel darah seperti eritrosit, leukosit dan trombosit. Jika terjadi kerusakan pada sel stem, maka darah yang dihasilkannya juga akan mengalami kerusakan. Beberapa kondisi seperti anemia

dan infeksi virus dapat mengakibatkan kerusakan pada sel stem. (Sinaga dkk., 2023).

Umur trombosit berkurang pada infeksi malaria akibat trombosit berikatan dengan antigen malaria, kemudian diikuti oleh proses fagositosis yang terjadi di dalam tubuh dapat dipicu oleh antibodi atau aktivasi trombosit. Umur trombosit lebih pendek, yang normalnya 7-10 hari menjadi 2-3 hari (Natalia, 2014).

Infeksi malaria menginduksi hati melepaskan Radikal Hydroxyl (OH), yang menyebabkan stress oksidatif dan kematian sel. H_2O_2 dan O_2 dapat dikeluarkan dalam jumlah besar oleh parasit malaria. Stress oksidatif menginduksi kehilangan trombosit dan menyebabkan penurunan jumlah trombosit melalui peroksidasi lipid. Membran trombosit memiliki ketahanan yang rendah terhadap stress oksidatif, diperkirakan bahwa peningkatan stress oksidatif dapat meningkatkan degradasi trombosit (Natalia, 2014).

Kadar faktor *von Willebrand* (vWF) dan defisiensi ADAMTS13 meningkat dikaitkan dengan agregasi trombosit dan adhesi malaria. Endotel vaskular menghasilkan vWF ketika vaskular rusak, yang mengaktifkan sistem pembekuan darah dan meningkatkan peran trombosit. Di samping itu, vWF yang beredar di dalam tubuh menjadi sangat reaktif, yang juga dikenal sebagai bentuk aktif dari bagian vWF A1, yang memiliki kemampuan untuk secara spontan berikatan dengan trombosit. ADAMTS13 merupakan enzim yang memiliki peran dalam pemecahan UL-vWF, yaitu multimer protein yang berperan dalam proses pembekuan darah dan meningkatkan resiko pembekuan yang berlebihan. Pada pasien malaria, fungsi ADAMTS13 menurun, menyebabkan adanya pembentukan UL-vWF dalam aliran darah. Kemudian, UL-vWF ini bergabung dengan trombosit dan menyebabkan trombositopenia perifer (Natalia, 2014).

Perdarahan dapat terjadi akibat komplikasi trombositopenia. Perdarahan yang dialami pasien malaria biasanya berupa petekie, perdarahan retina, perdarahan saluran cerna, serta hematoma. Trombositopenia biasanya disebabkan oleh sumsum tulang tidak menerima cukup trombosit, namun kondisi ini menyebabkan tubuh menghancurkan trombosit dan trombosit tetap berada di limpa yang membengkak sehingga menyebabkan kekurangan trombosit dalam darah (Sinaga dkk., 2023).

B. Kerangka Konsep