

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

a. Malaria

Malaria adalah suatu penyakit infeksi dengan demam berkala yang disebabkan oleh parasit Plasmodium dan ditularkan oleh nyamuk *Anopheles* betina. Penderita malaria biasanya mengalami demam dengan limpa yang membesar sehingga penyakit ini dikenal juga sebagai demam kura. Istilah malaria diambil dari bahasa Itali yaitu: *mal* = busuk dan *aria* = udara. Hal ini berhubungan dengan wabah di kota Roma yang banyak rawa-rawa berbau busuk. Secara harfiah malaria berarti penyakit yang sering terjadi pada daerah dengan udara buruk akibat lingkungan yang buruk (Zulkoni, 2010).

Malaria pada manusia terdapat 4 spesies: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale*. *Plasmodium knowlesi* yang selama ini dikenal hanya menginfeksi kera Macaca dalam 10 tahun terakhir terbukti menginfeksi malaria secara alami di Asia Tenggara sehingga dianggap sebagai spesies kelima Plasmodium yang menginfeksi manusia (Ompusunggu, 2019).

b. Klasifikasi

Phylum	: Apikomplexa
Kelas	: Sporozoa
Subkelas	: Coccidiida
Ordo	: Eucoccidides
Sub-ordo	: Haemosporidiidae
Family	: Plasmodiidae
Genus	: Plasmodium
Spesies	: <i>Plasmodium vivax Plasmodium malariae Plasmodium falciparum Plasmodium ovale</i> (Ompusunggu, 2019).

c. Epidemiologi

Malaria ditemukan di daerah-daerah yang terletak pada posisi 64° Lintang Utara sampai 32° Lintang Selatan. Penyebaran malaria pada ketinggian 400 meter di bawah permukaan laut dan 2600 meter di atas permukaan laut (Sutanto, 2009). Malaria merupakan penyakit endemik di lebih dari 100 negara di Afrika, Asia, Oceania dan Amerika Selatan dan Tengah serta di beberapa kepulauan Karibia (Sandjaja, 2007).

Data laporan World Health Organization, diperkirakan ada 241 juta kasus malaria dan 627.000 kematian akibat malaria di seluruh dunia pada tahun 2020. Hal ini mewakili sekitar 14 juta lebih banyak kasus pada tahun 2020 dibandingkan dengan 2019, dan 69.000 lebih banyak kematian. Sekitar dua pertiga dari kematian tambahan ini terkait dengan gangguan dalam penyediaan pencegahan, diagnosis, dan pengobatan malaria selama pandemi (WHO, 2020).

Sebagian besar daerah di Indonesia masih merupakan daerah endemik infeksi malaria, Indonesia bagian timur seperti Papua, Maluku, Nusa Tenggara, Sulawesi, Kalimantan dan bahkan beberapa daerah di Sumatra seperti Lampung, Bengkulu, dan Riau. Di daerah Jawa dan Bali walaupun endemisitas sudah sangat rendah, masih sering dijumpai letupan kasus malaria, dan tentu saja hal ini disebabkan mudahnya transportasi untuk mobilisasi penduduk, sehingga sering menyebabkan timbulnya malaria impor (Harijanto, 2011).

d. Morfologi

1) *Plasmodium vivax*

Merozoit skizon eritrosit tumbuh menjadi trophozoit muda berbentuk cincin yang besarnya kira-kira 1/3 eritrosit, dengan pewarnaan giemsa sitoplasmanya berwarna biru, berinti merah, dan mempunyai vakuola besar. Eritrosit yang terinfeksi menjadi besar berwarna pucat dan tampak titik-titik halus berwarna merah sama besar, yang disebut titik *Schuffner*. Trophozoit muda menjadi trophozoit tua yang sangat aktif sehingga sitoplasmanya tanpa berbentuk amuboid. Skizon matang hasil siklus eritrosit mengandung 12-18 merozoit yang mengisi seluruh eritrosit dengan pigmen yang berkumpul di bagian tengah atau pinggir. Siklus eritrosit ini berlangsung selama 48 jam.

Setelah siklus eritrosit berlangsung beberapa kali bagian merozoit yang tumbuh menjadi trophozoit dapat membentuk sel kelamin, yaitu makrogametosit dan mikrogametosit yang berbentuk bulat atau lonjong yang mengisi seluruh eritrosit dan masih tampak titik *Schuffner* di sekitarnya. Gametosit mempunyai sitoplasma biru dengan inti kecil, padat dan berwarna merah. Mikrogametosit biasanya bulat sitoplasmanya berwarna pucat, biru kelabu dengan inti yang besar, pusat dan difus. Inti biasanya terletak di tengah.



Sumber : Pedoman Teknis Pemeriksaan Parasit Malaria, 2017

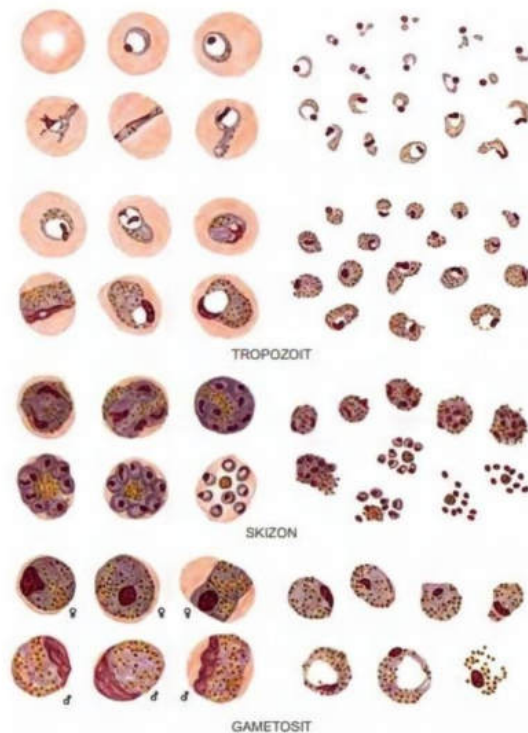
Gambar 2.1 Morfologi *Plasmodium vivax*

2) *Plasmodium malariae*

Stadium trophozoit muda dalam darah tepi mirip dengan *Plasmodium vivax* tetapi eritrosit yang dihinggapinya tidak membesar. Pada pewarnaan giemsa sitoplasmanya lebih tebal dan gelap, dan dalam sel eritrosit terdapat titik-titik yang disebut titik *Zieman*. Trophozoit tua jika membulat besarnya kira-kira setengah eritrosit. Sitoplasma trophozoit dapat melintang sepanjang sel darah merah, berbentuk seperti pita yang merupakan bentuk khas pada *Plasmodium malariae*. Skizon muda membagi intinya dan akhirnya terbentuk skizon matang yang mengandung rata-rata 8 merozoit yang ini mengisi hampir seluruh eritrosit,

dan merozoit biasanya mempunyai susunan yang teratur sehingga membentuk bunga seruni atau bunga roset.

Siklus aseksualnya berlangsung 72 jam yang berlangsung secara sinkron. Stadium gametosit akan tampak dalam darah tepi apabila telah tumbuh sempurna. Sitoplasma makrogametosit berwarna biru tua berinti kecil dan pada sitoplasma mikrogametosit berwarna biru pucat dengan inti difus dan lebih besar, pigmen tersebar dalam sitoplasma.



Sumber : Pedoman Teknis Pemeriksaan Parasit Malaria, 2017

Gambar 2.2 Morfologi *Plasmodium malariae*

3) *Plasmodium falciparum*

Stadium trophozoit muda terbentuk cincin dalam darah berukuran sangat kecil dan halus dengan diameter kira-kira 1/6 diameter eritrosit. Stadium cincin ini, kadang-kadang dapat terlihat butir kromatin berjumlah dua, kromatin di pinggir atau bentuk *accolé*. Beberapa bentuk cincin dapat ditemukan dalam satu eritrosit. Bentuk stadium cincin ini kemudian menjadi besar, yang dapat berukuran 1/4 sampai 1/2 eritrosit sehingga mirip dengan *Plasmodium malariae*.

Perkembangan selanjutnya, yaitu stadium skizon muda dan tua, sering tidak ditemukan di dalam darah tepi kecuali pada infeksi berat. Pada skizon yang lebih tua akan ditemukan 20 butir pigmen atau lebih. Skizon yang sudah matang akan

mengisi 2/3 eritrosit dan membentuk 8-24 merozoit dengan jumlah rata-rata 16 merozoit. Eritrosit yang terinfeksi *Plasmodium falciparum* tidak membesar. Eritrosit yang mengandung trophozoit tua dan skizon mempunyai titik-titik kasar yang tampak jelas, yaitu titik *Maurer* yang tersebar pada 2/3 bagian eritrosit. Gametosit muda berbentuk seperti sabit atau pisang. Setelah beberapa kali mengalami skizogoni, stadium gametosit akan terlihat di darah tepi yaitu kira-kira 10 hari setelah parasit pertama kali ditemukan dalam darah. Makrogametosit lebih langsing dan lebih panjang dari mikrogametosit, sitoplasmanya lebih biru dengan inti yang kecil dan padat berwarna merah tua dengan butir-butir pigmen tersebar disekitar inti. Mikrogametosit berukuran lebih besar, sitoplasmanya biru pucat atau agak kemerah-merahan dan intinya berwarna merah muda, besar dan difus, butir-butir pigmen tersebar di sitoplasma sekitar inti.



Sumber : Pedoman Teknis Pemeriksaan Parasit Malaria, 2017

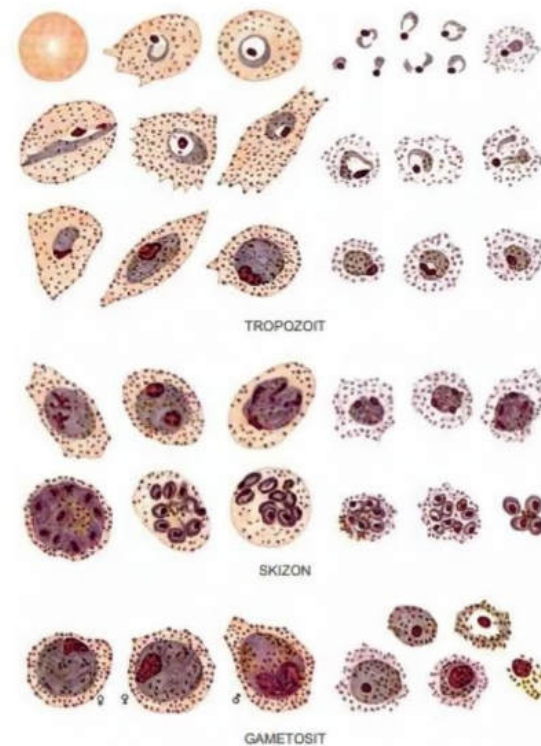
Gambar 2.3 Morfologi *Plasmodium falciparum*

4) *Plasmodium ovale*

Trophozoit muda berukuran kira-kira 1/3 ukuran eritrosit. Titik *Schuffner* pada parasit ini disebut titik *James*. Stadium trophozoit berbentuk bulat dan kompak dengan granula pigmen yang lebih kasar, tetapi tidak sekasar pigmen *Plasmodium malariae*. Eritrosit agak membesar dan sebagian besar berbentuk

oval (lonjong), pinggiran eritrosit pada satu ujungnya bergerigi, dengan titik-titik *James* yang lebih banyak.

Stadium praeritrositik berlangsung selama 9 hari. Skizon hati berukuran 70 mikron dan mengandung 15.000 merozoit. Perkembangan siklus eritrositer aseksual berlangsung 50 jam. Stadium skizon berbentuk bulat. Apabila matang, skizon ini mengandung 8-10 merozoit, yang letaknya teratur di tepi. Stadium gametosit, yaitu makrogametosit berbentuk bulat dengan inti kecil, kompak dan sitoplasmanya berwarna biru. Mikrogametosit mempunyai inti difus, sitoplasma berwarna pucat kemerahan, dan bentuknya, siklus sporogoni dalam badan nyamuk *Anopheles* betina memerlukan waktu 12-14 hari pada suhu 20°C.



Sumber : Pedoman Teknis Pemeriksaan Parasit Malaria, 2017

Gambar 2.4 Morfologi *Plasmodium ovale*

e. Siklus Hidup

Siklus hidup parasit malaria memerlukan dua hospes dalam siklus hidupnya, yaitu manusia dan nyamuk *Anopheles* betina. Siklus hidup keempat spesies *Plasmodium* ini pada dasarnya sama, yang berlangsung secara seksual (sporogoni) di dalam tubuh nyamuk *Anopheles* betina dan secara aseksual (skizogoni) di dalam tubuh manusia (Sorontou, 2013).

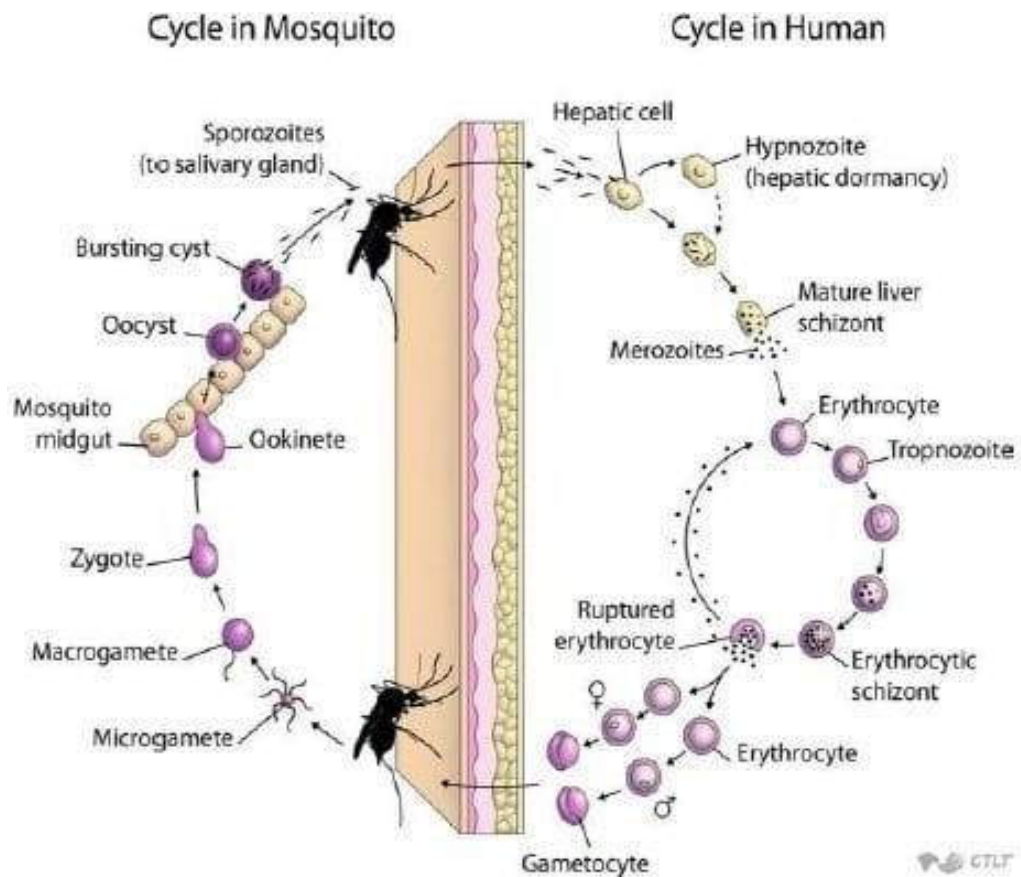
1) Fase Seksual (sporogoni)

Siklus seksual dimulai dengan bersatunya gamet jantan dan betina untuk membentuk ookinet dalam perut nyamuk. Ookinet akan menembus dinding lambung untuk membentuk kista di selaput luar lambung nyamuk. Waktu yang diperlukan sampai pada proses ini adalah 8-35 hari, tergantung dari situasi lingkungan dan jenis parasitnya. Ribuan sporozoit terbentuk dan kemudian tersebar ke seluruh organ nyamuk termasuk kelenjar ludah nyamuk. Kelenjar inilah sporozoit menjadi matang dan siap ditularkan bila nyamuk menggigit manusia (Widoyono, 2008).

2) Fase Aseksual (skizogoni)

Manusia yang tergigit nyamuk infeksi akan mengalami gejala sesuai dengan jumlah sporozoit, kualitas plasmodium, dan daya tahan tubuhnya. Sporozoit akan memulai stadium eksoeritositer dengan masuk ke sel hati. Sporozoit matang menjadi skizon yang akan pecah dan melepaskan merozoit jaringan. Merozoit akan memasuki aliran darah dan menginfeksi eritrosit untuk memulai siklus eritrositer. Merozoit dalam eritrosit akan mengalami perubahan morfologi yaitu: merozoit, bentuk cincin, trofozoit, merozoit. Proses perubahan ini memerlukan waktu 23 hari. Merozoit–merozoit tersebut akan ada yang berkembang membentuk gametosit untuk kembali memulai siklus seksual menjadi mikrogamet (jantan) dan makrogamet (betina). Eritrosit yang terinfeksi biasanya pecah yang bermanifestasi pada gejala klinis (Widoyono, 2008).

Khusus *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale* sebagian parasit yang berada dalam sel hati tidak melanjutkan siklusnya ke sel eritrosit, akan tetapi tertanam di jaringan hati disebut hipnozoit. Bentuk hipnozoit inilah yang menyebabkan malaria *relapse*. Pada penderita yang mengandung hipnozoit, apabila suatu saat dalam keadaan daya tahan tubuh menurun misalnya akibat terlalu lelah, sibuk, stress atau perubahan iklim, hipnozoit dalam tubuhnya akan terangsang untuk melanjutkan siklus parasit dari sel hati ke eritrosit. Setelah eritrosit yang berparasit pecah akan timbul kembali gejala penyakit. Misalnya 1-2 tahun sebelumnya pernah terinfeksi dan sembuh setelah diobati, bila kemudian mengalami kelelahan atau stress, gejala malaria akan muncul kembali sekalipun yang bersangkutan tidak digigit oleh nyamuk *Anopheles* (Harijanto, 2000).



Sumber : (Putra, 2011)

Gambar 2.5 Siklus hidup Plasmodium

f. Cara Infeksi

Infeksi dapat terjadi dengan 2 cara, yaitu: Secara alami melalui vektor, bila sporozoit dimasukkan ke dalam badan manusia dengan tusukan nyamuk. Secara induksi (*induced*), bila stadium aseksual dalam eritrosit tidak sengaja masuk dalam badan manusia melalui darah, misalnya melalui transfusi, suntikan atau kongenital (bayi baru lahir mendapat infeksi dari ibu yang menderita malaria melalui darah plasenta) (Sorontou, 2013).

g. Patologi dan Gejala Klinis

Masa prepaten yaitu masa sejak terjadinya infeksi parasit malaria sampai ditemukannya parasit dalam darah di saat jumlah parasit telah melewati ambang mikroskopik (*microscopic threshold*). Masa antara masuknya sporozoit ke dalam tubuh hospes sampai timbulnya gejala demam, disebut masa tunas intrinsik. Masa ini berbeda-beda, yaitu 12 hari untuk *Plasmodium falciparum*, 13-17 hari

untuk *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale*, dan 28-30 hari untuk *Plasmodium malariae* (Safar, 2021).

Perjalanan penyakit malaria terdiri dari demam yang disertai gejala klinis yang diselingi periode bebas demam. Gejala klinik terpenting pada malaria terdiri dari demam, splenomegali dan anemia.

- 1) Demam pada infeksi malaria terjadi sehubungan dengan pecahnya sejumlah skizon matang secara periodik dan merozoit masuk ke dalam aliran darah. Pada *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale*, skizon pecah setiap 48 jam, maka periodisitas demamnya bersifat tertiana dan pada *Plasmodium malariae*, skizon pecah dengan interval 72 jam, maka demam yang timbul bersifat kuartana. Timbulnya demam bergantung pada jumlah parasit (Safar, 2021).
- 2) Splenomegali yaitu pembesaran limpa yang merupakan gejala khas malaria. Perubahan pada limpa biasanya disebabkan oleh kongesti, kemudian limpa berubah warna menjadi hitam karena pigmen yang ditimbulkan dalam eritrosit yang mengandung parasit dalam kapiler dan sinusoid. Kasus-kasus primer, pembesaran limpa masih kecil, hingga sulit teraba pada palpasi. Setelah beberapa kali paraksimal biasanya pada minggu kedua, limpa tampak membesar dan dapat diraba pada palpasi (Safar, 2021).
- 3) Anemia yang terjadi pada malaria adalah anemia hemolitik, normositik, dan normokrom. Pada serangan akut kadar hemoglobin menurun secara mendadak. Anemia terutama tampak pada malaria falciparum karena penghancuran eritrosit yang cepat dan hebat (Safar, 2021).

h. Diagnosis

Diagnosis pasti infeksi malaria dilakukan dengan menemukan parasit dalam darah yang diperiksa dengan mikroskop. Diagnosis laboratorium dilakukan dengan berbagai cara:

1) Diagnosis dengan mikroskop cahaya

Sediaan darah dengan pulasan giemsa merupakan dasar untuk pemeriksaan dengan mikroskop dan sampai sekarang masih digunakan sebagai baku emas untuk diagnosis rutin. Pemeriksaan sediaan darah tebal dilakukan dengan memeriksa 100 lapangan pandang mikroskop dengan pembesaran 500-600 yang

setara dengan 0,20 μl darah. Sediaan darah tipis dihitung dahulu jumlah eritrosit perlapangan pandang mikroskop. Selain itu perlu diketahui jumlah total eritrosit. Kemudian jumlah parasit stadium aseksual dihitung paling sedikit 25 lapang pandang mikroskop (Safar, 2021).

2) Pemeriksaan Rapid Diagnostik Test (RDT)

Metode ini mendeteksi adanya antigen malaria dalam darah dengan cara imunokromatografi. Kelebihan uji ini yaitu hasil pengujian lebih cepat diperoleh tetapi lemah dalam hal spesifitas dan sensitivitasnya (Widoyono, 2008). Uji ini berdasarkan pengikatan antigen di darah oleh antibodi monoklonal yang dikonjugasikan dengan zat pewarna atau *gold particles* pada fase *mobile*. Antibodi monoklonal kedua/ketiga diaplikasikan pada strip nitroselulosa sebagai fase *immobile*. Bila darah penderita mengandung antigen tertentu, maka kompleks antigen antibodi akan bermigrasi pada fase *mobile* sepanjang strip nitroselulosa dan akan diikat dengan antibodi monoklonal pada fase *immobile* sehingga terlihat sebagai garis yang berwarna (Kemenkes RI, 2017).

3) Teknik dip-stick mendeteksi secara imunoenzimatik suatu protein

Tes ini mendeteksi secara imunoenzimatik suatu protein histidin II yang spesifik parasit. Tes ini spesifik untuk *Plasmodium falciparum*. Tes ini sederhana, dapat dilakukan dalam waktu 10 menit dan dapat dilakukan secara massal. Alatnya kecil dan tidak memerlukan aliran listrik (Ompusunggu, 2019).

4) Deteksi asam nukleat yaitu hibridisasi DNA atau RNA dengan PCR

Hibridisasi DNA dan RNA yang sensitifitasnya dapat ditingkatkan dengan PCR. Pelacak DNA dan RNA yang spesifik telah dikembangkan untuk mengidentifikasi keempat spesies Plasmodium, tetapi sangat spesifik untuk *Plasmodium falciparum*. Tes ini dapat mendeteksi minimal 2 parasit, bahkan 1 parasit/ μl darah (Ompusunggu, 2019).

2. Trombosit

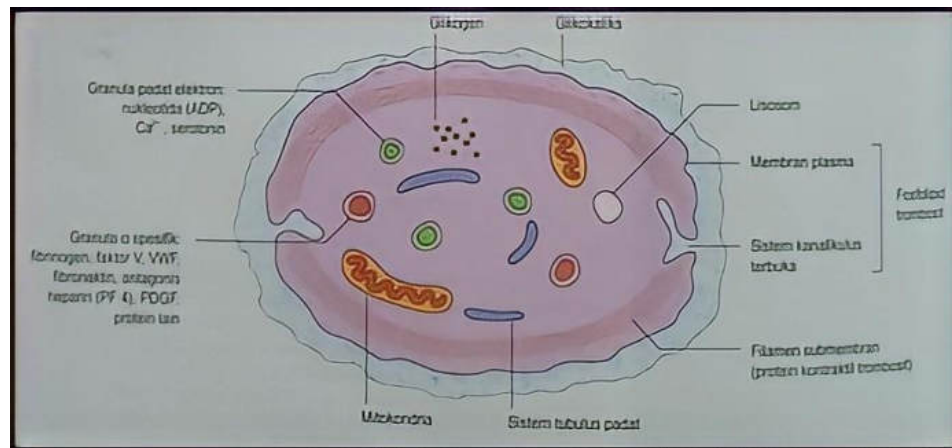
Trombosit merupakan fragmen sitoplasmik yang berasal dari megakariosit. Jumlah trombosit darah normal dalam populasi umum adalah 150.000-450.000/ μl . Trombosit berada dalam sirkulasi dengan rerata masa hidup 7-10 hari. Sekitar satu per tiga jumlah trombosit tinggal di dalam limpa, dan akan meningkat secara proporsional sesuai ukuran limpa (Sianipar, 2014). Trombosit berperan penting dalam mengontrol perdarahan. Apabila terjadi cedera vaskuler,

trombosit berkumpul pada cedera tersebut. Substansi yang dilepaskan dari granula trombosit dan sel darah lainnya menyebabkan trombosit menempel satu sama lain sehingga membentuk sumbatan yang dapat menghentikan perdarahan untuk sementara (Khasanah, 2016).

a. Struktur dan Fungsi Trombosit

Trombosit berukuran sangat kecil, bergaris tengah 3,0x0,5 mikrometer. Ultrastruktur trombosit dibagi menjadi tiga komponen yaitu: membran trombosit, sitoskeleton, dan organel (Hoffbrand, 2013). 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 membran 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, 2013).

Fungsi utama trombosit adalah membentuk sumbat mekanis yang merupakan respons hemostatik normal terhadap cedera, dapat terjadi kebocoran spontan darah melalui pembuluh halus. Fungsi trombosit ada tiga yaitu pelekatan (adhesi), penggumpalan (agregasi), dan reaksi pelepasan (Hoffbrand, 2013). Adhesi trombosit adalah pelekatan trombosit ke dinding pembuluh darah. Peningkatan adhesi trombosit menyebabkan trombosit yang beredar melekat pada kolagen. Hasilnya adalah masa trombosit kohesif yang meningkat dengan cepat mencapai ukuran yang cukup untuk membentuk plug trombosit. Agregasi trombosit adalah penggumpalan trombosit satu sama lain. Berbagai macam agen mampu menghasilkan agregasi trombosit. Agen ini meliputi materi seperti kolagen, enzim proteolitik seperti trombin, epinefrin, dan serotonin. Jika agregat diperkuat oleh fibrin, disebut trombus (Kiswari, 2014).



Sumber : Hoffbrand, 2013

Gambar 2.6 Struktur Trombosit

b. Hitung Trombosit

Jumlah trombosit merupakan komponen pokok dalam evaluasi terhadap pasien. Pemeriksaan apusan darah tepi untuk menghitung dan menilai morfologi trombosit sangat penting karena banyak petunjuk klinis yang dapat diperoleh dari evaluasi kuantitas dan morfologi trombosit. Pemeriksaan apusan darah dapat diperkirakan jumlah trombosit secara cepat. Biasanya ada 8-20 trombosit per bidang pembesaran 1000x dengan minyak emersi dalam apusan darah tepi yang baik atau eritrosit tidak saling tumpang-tindih. Setidaknya 10 bidang yang berbeda harus diamati secara teliti (Kiswari, 2014).

c. Trombositopenia

Trombositopenia adalah jumlah platelet $<150.000/\text{mm}^3$ di dalam tubuh. Dalam keadaan $<10.000/\text{mm}^3$ dapat menyebabkan perdarahan spontan mucocutaneous dan mengancam jiwa. Kejadian trombositopenia disebabkan adanya proses peningkatan penghancuran platelet ataupun penurunan produksi platelet, kelainan distribusi atau destruksi yang meningkat (Kosasih, 2008). Proses ini dipicu oleh berbagai faktor seperti genetik, infeksi keganasan, radiasi, dan lainnya (Hasugian, 2018). 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 (Sadikin, 2013).

d. Kejadian Trombositopenia pada Malaria

Malaria mempengaruhi hampir seluruh komponen darah. Anemia dan trombositopenia merupakan komplikasi malaria terkait hematologi yang paling sering dan mendapat banyak perhatian ilmiah (Lacerda, 2011). Resiko trombositopenia meningkat pada pasien dengan status imun yang rendah (Leowattana, 2010). Mekanisme imun diduga terlibat dalam destruksi trombosit. Kadar trombosit yang terikat IgG cenderung menimbulkan pembersihan cepat dari sirkulasi trombosit oleh sistem retikuloendotelial (Handin, 2008).

Penelitian terbaru menyebutkan penurunan jumlah trombosit pada infeksi malaria terjadi karena aktivasi trombosit, pembesaran limfa, dan pengurangan masa hidup trombosit menjadi 2-3 hari (normalnya 7-10 hari). Masa hidup trombosit pada infeksi malaria berkurang akibat dari ikatan antigen malaria pada trombosit yang diikuti fagositosis yang dimediasi antibodi (Leowattana, 2010). Penderita malaria memiliki IgG yang berhubungan dengan trombosit (*Platelet Associated IgG*, PAIgG) yang kadarnya 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, terutama pada limpa (Lacerda, 2011). Antibodi IgG yang ditemukan pada membran trombosit juga menyebabkan gangguan agregasi trombosit dan meningkatkan penghancuran trombosit oleh makrofag (Price dan Wilson, 2006).

Plasmodium falciparum menyebabkan eritrosit yang terinfeksi menghasilkan knob yang akan menempel di endotel pembuluh darah. Hal tersebut akan menyebabkan obstruksi dan iskemik lokal (Jawetz, 2013). *Plasmodium falciparum Erythrocyte Membrane Protein 1* (PfEMP-1) merupakan antigen yang terekspresi dalam berbagai tipe sebagai suatu cara bagi parasit untuk tetap fleksibel dalam melekat pada berbagai macam sel endotel tubuh manusia. Protein ini memiliki kemampuan untuk melekat pada berbagai reseptor pada tubuh manusia. Penempelan dan agregasi trombosit dapat menyebabkan kegagalan perfusi organ dan hipoksia jaringan (Lacerda, 2011).

Stress oksidatif berperan dalam menyebabkan trombositopenia pada penderita *Plasmodium vivax*. Sel penjamu dan hepar pada infeksi malaria memproduksi stress oksidatif sebagai pertahanan melawan infeksi. Parasit sendiri dapat mengeluarkan sejumlah besar H_2O_2 dan O_2 . Aktivitas enzim antioksidatif eritrosit menurun pada malaria, menyebabkan oksidasi pada struktur lipid sel. Oksidasi dari membran lipid merusak permeabilitas dari membrane sel, meningkatkan kerapuhan, mempercepat penuaan dan kematian sel. Membran trombosit kurang tahan terhadap stress oksidatif, diperkirakan peningkatan stress oksidatif dapat meningkatkan lisis trombosit (Zaki, 2011).

Trombositopenia berat $< 20.000/mm^3$ sering terjadi pada infeksi malaria falciparum. Trombositopenia diduga disebabkan oleh penurunan umur trombosit (karena lisis intravaskular, mekanisme imun atau antibodi IgG, peningkatan konsumtif), peningkatan penyerapan oleh limpa dan sekuestrasi, dan penurunan produksi trombosit (George dan Ewelike-Ezeani, 2011).

Dalam penelitian di Karachi, trombositopenia diambil sebagai parameter hematologis karena trombositopenia sangat umum terjadi pada malaria (Shaikh,2009). Trombositopenia yang dijumpai pada pelancong yang baru kembali dari daerah tropis dengan gejala demam febril akut dapat menjadi tanda klinis yang sensitif untuk diagnosis malaria (Khan,2012). Pasien dengan demam febril akut yang mengalami trombositopenia dan anemia harus diwaspadai kemungkinan terjadinya infeksi malaria yang dapat dikonfirmasi dengan tes yang lebih spesifik. Nilai sensitifitas jumlah trombosit sebagai prediksi malaria adalah 80,11% dengan spesifisitas 81,36% (Ansari, 2009).

B. Kerangka Konsep

