

HUBUNGAN DERAJAT TROMBOSITOPENIA DENGAN MALARIA BERAT PADA PASIEN MALARIA DI RUMAH SAKIT KANUJOSO DJATIWIOWO BALIKPAPAN

Submitted : 8 Oktober 2018

Edited : 10 Desember 2018

Accepted : 20 Desember 2018

Loly R.D Siagian^{1,2*}, Mona Zubaidah², Riski Ayu Rimadani³

¹Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman / RSUD AW
Syahrane Samarinda

²Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman

³Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman

Email : lonita_ui@yahoo.com

ABSTRACT

Malaria is one of the health problems in Indonesia. Kanujoso Hospital Djatiwibowo Balikpapan is a referral hospital for Balikpapan, Penajam Paser Utara and Paser. Kabupaten Penajam Paser Utara is the district with the highest incidence of malaria in East Kalimantan. In malaria there is a change of hematology one of them is thrombocytopenia. Several studies have suggested the involvement of thrombocytopenia with severe malaria events. The aim of this research was to know the relations of degree of thrombocytopenia with severe malaria in malaria patients treated at Kanudjoso Djatiwibowo Hospital Balikpapan period 2013-2017.

This research was conducted by using analytic observational research method with cross sectional design. The sample was taken from the patient's medical record at Kanujoso Djatiwibowo Hospital Medical Record Installation for 2013-2017 period with the sample of 81 patients. The data were analyzed by using Fisher test. The results of this research showed that distribution malaria patients based on degree of thrombocytopenia were moderate, severe and mild respectively 41,98%; 40,79% and 17,28%. Severe malaria found in 13.58% patients. We found correlation between degree of thrombocytopenia with severe malaria with Fisher test ((p=0,043). Our study found correlation between degree of thrombocytopenia with severe malaria in malaria patients at Kanudjoso Djatiwibowo Hospital Balikpapan

Keywords : Thrombocytopenia, Degree of Thrombocytopenia, Severe malaria

PENDAHULUAN

Malaria merupakan penyakit yang disebabkan oleh parasit plasmodium dan ditularkan oleh nyamuk Anopheles betina⁽¹⁾. Ada 5 macam spesies plasmodium yang ditemukan di Indonesia yaitu *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*), *Plasmodium vivax* (*P. vivax*), *Plasmodium ovale* (*P. ovale*), *Plasmodium malariae* (*P. malariae*) dan *Plasmodium knowlesi* (*P. knowlesi*). Parasit yang terakhir disebutkan ini belum banyak dilaporkan di Indonesia⁽¹⁾.

World Malaria Report 2016 menyebutkan malaria dianggap endemik di 91 negara dan wilayah. Kasus malaria secara global pada tahun 2015 adalah 212 juta kasus baru dan 429.000 kematian⁽²⁾.

Gejala klinis yang umum pada penderita malaria tanpa komplikasi adalah demam, lesu, mual, muntah, malaise, nyeri otot, sakit perut dan diare ringan⁽³⁾. Penderita malaria berat memiliki satu atau beberapa tanda dan gejala komplikasi berikut yaitu penurunan kesadaran, hipoglikemi, asidosis, anemia berat, gangguan fungsi ginjal,

jaundice, pendarahan spontan, distres pernapasan, syok, hiperparasitemia dan edema paru⁽¹⁾.

Pada malaria terjadi perubahan hematologi karena beberapa faktor, hal tersebut berperan penting dalam patogenesis malaria, perubahan ini melibatkan eritrosit, leukosit dan trombosit^(1,3). Trombositopenia dilaporkan sering terjadi pada infeksi malaria⁽⁴⁾. Trombosit dan produk aktivasinya terlibat dalam sekuestrasi dari eritrosit yang terinfeksi pada endotel kapiler dan venula yang berkaitan dengan terjadinya malaria berat⁽⁵⁾.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode penelitian analitik observasional dengan desain yang digunakan dalam penelitian ini adalah *cross sectional* yang dilaksanakan dengan melihat data rekam medik pasien di Instalasi Rekam Medik Rumah Sakit Kanujoso Djatiwibowo Balikpapan periode 2013-2017 yang dilakukan pada bulan Februari-Maret 2018. Populasi dalam penelitian ini adalah semua pasien yang terdiagnosis malaria di Rumah Sakit

Kanujoso Djatiwibowo Balikpapan periode 2013-2017 dengan besar minimal sampel adalah 81 pasien berdasarkan rumus perhitungan sampel.

Sampel pada penelitian ini sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi dengan teknik sample *Purposive Sampling*. Variable pada penelitian ini adalah derajat trombositopenia berat dan malaria berat. Derajat trombositopenia di klasifikasikan menjadi 3 derajat, yaitu derajat trombositopenia ringan (100.000-50.000/ μ l), sedang (50.000-100.000/ μ l) dan berat (<50.000/ μ l). Malaria berat ditentukan sesuai dengan kriteria WHO untuk malaria berat.

Analisis dilakukan dengan menggunakan uji *Chi-Square*. Jika tidak memenuhi syarat uji *Chi-Square*, maka digunakan uji alternatifnya yaitu uji *Fisher*. Derajat trombositopenia ringan dan sedang digabungkan menjadi satu kelompok untuk dapat diuji dengan uji *Fisher*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian bisa dilihat pada tabel-tabel dibawah ini.

Tabel 1. Distribusi Pasien Malaria berdasarkan Derajat Trombositopenia di RSKD Balikpapan periode 2013-2017

Derajat Trombositopenia	Jenis Plasmodium			Total
	<i>P.falciparum</i>	<i>P.vivax</i>	<i>P.falciparum</i> + <i>P.vivax</i>	
Ringan	6 (12,77%)	5 (20%)	3 (33,33%)	14 (17,28%)
Sedang	19 (40,43%)	11 (44%)	4 (44,45%)	34 (41,98%)
Berat	22 (46,80%)	9 (36%)	2 (22,22%)	33 (40,74%)
Total	47 (100%)	25 (100%)	9 (100%)	81 (100%)

Tabel 2. Distribusi Jumlah Pasien Malaria dengan Trombositopenia yang Mengalami Malaria Berat di RSKD Balikpapan periode 2013-2017

	Jenis Plasmodium			Total
	<i>P.falciparum</i>	<i>P.vivax</i>	<i>P.falciparum</i> + <i>P.vivax</i>	
Malaria Berat	7 (14,89%)	1 (4%)	3 (33,33%)	11 (13,58%)
Tidak Malaria Berat	40 (85,11%)	24 (96%)	6 (66,67%)	70 (86,42%)
Jumlah	47 (100%)	25 (100%)	9 (100%)	81 (100%)

Tabel 3. Hubungan Derajat Trombositopenia dengan Malaria Berat di RSKD Balikpapan periode 2013-2017

Derajat Trombositopenia	Malaria Berat		Total	Nilai P
	Ya	Tidak		
Ringan Sedang	3 (3,70%)	45 (55,56%)	48 (59,26%)	Tes Fisher 0,043
Berat	8 (9,88%)	25 (30,86%)	33 (40,74%)	
Jumlah	11 (13,58%)	70 (86,42%)	81 (100%)	

Jumlah trombosit yang digunakan adalah jumlah trombosit penderita pada awal pemeriksaan dan berkisar antara 12.000-148.000/ μ L. Berdasarkan tabel 1 terdapat 81 pasien yang mengalami trombositopenia dengan 34 pasien (41,98%) diantaranya mengalami derajat trombositopenia sedang.

Pada tabel 2 didapatkan dari 81 pasien yang mengalami trombositopenia, sebanyak 11 pasien (13,58%) menderita malaria berat.

Pada tabel 3 menunjukkan bahwa pasien malaria dengan trombositopenia derajat berat adalah yang paling banyak mengalami malaria berat yakni sebanyak 8 orang (9,88%).

Uji hipotesis pada penelitian ini menggunakan uji *Chi-Square*. Namun pada penelitian ini tidak memenuhi syarat uji *Chi-Square*, maka digunakan uji alternatifnya yaitu uji *Fisher*. Analisis *fisher* didapatkan hasil berupa nilai signifikansi sebesar 0,043 ($p < 0,05$).

Penelitian ini mendapatkan trombositopenia derajat sedang menempati persentase terbesar. Kisaran derajat trombositopenia yang digunakan pada penelitian ini sama dengan penelitian sebelumnya yaitu, derajat ringan antara 100.000-150.000/ μ L, derajat sedang antara 50.000-100.000/ μ L dan derajat berat $<50.000/\mu$ L. Penelitian ini serupa dengan penelitian Rao *et al.* (2015) di India terhadap 73 pasien yang mengalami trombositopenia. Didapatkan hasil 28

pasien (38,36%) mengalami trombositopenia derajat sedang, 27 pasien (36,98 %) derajat ringan dan 18 pasien (24,66%) derajat berat⁽⁴⁾ Di Indonesia hasil yang serupa didapatkan pada penelitian di Kalimantan Timur bahwa derajat trombositopenia sedang menempati persentasi terbanyak dengan 45,65%⁽⁶⁾.

Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian Arif *et al.* (2016) di India yang meneliti 79 pasien malaria dengan trombositopenia. Sebanyak 51 pasien (64,55%) mengalami trombositopenia derajat berat ($<50.000/\mu$ L) dan 28 pasien (35,45%) lainnya mengalami trombositopenia ringan dan sedang⁽⁷⁾.

Trombositopenia adalah keadaan defisiensi trombosit dalam sirkulasi yang jumlahnya $< 150.000/\mu$ L darah dan merupakan kondisi yang sering terjadi pada infeksi *P.falciparum* dan infeksi *P.vivax* dari hampir setiap bagian dunia⁽⁷⁾. Penyebab trombositopenia pada malaria belum diketahui secara pasti, teori yang dikemukakan yaitu sekuestrasi trombosit dan meningkatnya destruksi trombosit⁽⁵⁾. Mekanisme imun dan stress oksidatif juga diperkirakan menimbulkan trombositopenia pada malaria⁽⁷⁾.

Pada malaria, IgG yang berhubungan dengan trombosit (PAIgG) mengikat secara langsung antigen malaria dalam trombosit sehingga akan menyebabkan trombosit lisis⁽⁸⁾. PAIgG diduga mengaktivasi membran trombosit dan menyebabkan

pembuangan trombosit oleh sistem retikuloendotelial (RE) terutama di limpa⁽⁹⁾.

Limpa memiliki peranan penting dalam respon imun terhadap parasit malaria⁽⁹⁾. Produksi sel-sel makrofag dan limposit yang bertugas menghancurkan parasit akan meningkat dan mengakibatkan pembesaran limpa⁽¹⁰⁾. Limpa akan teraba 3 hari setelah serangan infeksi aku⁽⁵⁾. Selama infeksi akut terjadi sekuestrasi trombosit didalam limpa dan menjadi tempat destruksi, serta penyimpanan trombosit sebelum dikeluarkan kedalam sirkulasi⁽¹¹⁾.

Makrofag diduga berperan dalam destruksi trombosit, uji klinis kadar M-CSF *macrophage-colony stimulating factor* (M-CSF) plasma yang meningkat pada malaria, meningkatkan aktivasi makrofag sehingga memediasi penghancuran trombosit pada hati dan limpa dan menyebabkan trombositopenia.³ Malaria berat berhubungan dengan kadar M-CSF plasma yang lebih tinggi dari normal⁽³⁾.

Membran trombosit yang kurang tahan terhadap proses stres oksidatif, melalui *lipid peroxidation* menyebabkan kematian trombosit premature⁽³⁾. Penelitian di Turki mendapatkan kadar *lipid peroxidation* trombosit pada penderita malaria lebih tinggi dari orang normal ($p < 0,001$), oksidasi pada lipid menyebabkan hilangnya elastisitas membran, kerusakan permeabilitas selektif serta disfungsi reseptor membran trombosit yang akhirnya menyebabkan kematian sel dan mengakibatkan trombositopenia⁽¹²⁾.

Pada penelitian ini didapatkan *P.falciparum* paling banyak menyebabkan trombositopenia derajat berat yaitu 22 pasien (46,80%). Untuk *P.vivax* paling banyak mengalami trombositopenia derajat sedang yaitu 11 pasien (44%) begitu juga dengan *mixed infection* yang banyak menyebabkan trombositopenia derajat sedang dengan 4 pasien (44,45%). Penelitian ini sejalan dengan penelitian Gill

et.al (2013) di India bahwa pasien dengan infeksi *P.falciparum* sebagian besar mengalami trombositopenia berat yaitu 6 pasien (37,5%) dan yang terinfeksi *P.vivax* paling banyak mengalami trombositopenia sedang yaitu 18 pasien (36%). Pasien dengan *mixed infection* paling banyak mengalami trombositopenia derajat sedang dengan 4 pasien (40%)⁽¹³⁾. Hasil studi yang berbeda didapatkan oleh Rao *et.al* (2015) di India, pasien yang terinfeksi *P.falciparum* lebih banyak mengalami trombositopenia derajat sedang yaitu 12 pasien (41,3%). Pasien dengan *P.vivax* paling banyak menderita trombositopenia derajat ringan yaitu 18 pasien (42,8%) dan pasien *mixed infection* mengalami trombositopenia derajat berat dengan 2 pasien (100%)⁽⁴⁾.

Trombositopenia pada malaria umumnya disebabkan oleh *P.falciparum* dan *P.vivax*, trombositopenia berat biasanya dilaporkan pada malaria *P.falciparum* dan jarang pada infeksi *P.vivax*⁽¹⁴⁾. Hal ini berkaitan dengan perbedaan mekanisme infeksi *P.falciparum* dan *P.vivax*. Eritrosit yang terinfeksi *P. falciparum* memiliki sifat mudah melekat pada eritrosit lainnya yang tidak terinfeksi, trombosit dan endotel kapiler. Perlengketan eritrosit dengan trombosit dapat mengakibatkan trombositopenia⁽¹⁵⁾. Proses lisisnya eritrosit juga memicu immunomodulator multipoten CD40L dan reseptornya yaitu CD40 dalam penghancuran platelet dan pembentukan mikropartikel platelet. Pembentukan mikropartikel platelet mengakibatkan penurunan yang signifikan dari IFN- γ dan IL-2 dan peningkatan IL-10 sehingga terjadi gangguan dalam respon imun sel mediator. Perubahan sel mediator menyebabkan munculan klinis berupa trombositopenia⁽¹⁵⁾. Proses perlengketan tidak terjadi pada *P.vivax* dan hanya bisa dilakukan oleh *P.falciparum*, sehingga pada *P.falciparum* cenderung menimbulkan trombositopenia yang lebih berat⁽¹⁵⁾.

Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan bahwa pasien trombositopenia dengan malaria berat banyak terinfeksi *P.falciparum*. Hal ini sejalan dengan Rao *et.al* (2015) yang mendapatkan 10 pasien (58,8%) terinfeksi *P.falciparum* dari 17 pasien trombositopenia dengan malaria berat⁽⁴⁾. Hal ini diperkuat dengan penelitian yang dilakukan Galeta dan Ketema (2016) di Etiopia dari 263 pasien terdapat 46 anak-anak positif malaria falciparum yang menunjukkan setidaknya 1 gejala kriteria malaria berat dan memiliki hubungan yang signifikan $p < 0,05$ dibanding dengan plasmodium lainnya⁽¹⁷⁾.

Malaria berat lebih sering terjadi pada *P.falciparum* dibandingkan *P.vivax*⁽¹⁷⁾. Hal ini diduga karena pada *P.falciparum* terjadi proses sitoadherens pada venule post-kapiler yang merupakan faktor kunci terjadinya malaria berat sedangkan pada *P.vivax* tidak terjadi sitoadherens atau sekuستر di mikrovaskular⁽¹⁰⁾. Penelitian Toshihiro *et al.* menemukan bahwa *P.Falciparum* dapat menghasilkan prostaglandin D₂, E₂, PGF_{2α} yang secara langsung berkontribusi pada demam, penurunan kesadaran, hingga diduga berperan dalam timbulnya malaria berat⁽¹⁶⁾.

Hasil penelitian ini menunjukan terdapat hubungan yang bermakna antara derajat trombositopenia dengan malaria berat ($p < 0,05$). Penelitian Rao *et al.* (2015) di India memberikan hasil yang serupa, dari 73 pasien sebanyak 17 pasien (23,28%) mengalami malaria berat yang terdiri dari 10 pasien (58,82%) dengan trombositopenia berat dan 7 pasien (41,17%) dengan trombositopenia ringan-sedang. Pasien dengan trombositopenia berat lebih beresiko berkembang menjadi malaria berat dengan nilai ($p < 0,001$)⁽⁴⁾.

Secara umum patogenesis malaria berat melibatkan 3 aspek utama, yang pertama proses sitoadherens eritrosit terinfeksi parasit pada endotel vaskular

yang menyebabkan sekuestrasi parasit di mikrosirkular⁽¹⁶⁾. Kedua, induksi berbagai sitokin pro-inflamasi seperti TNF-alfa dan sitokin lainnya oleh toksin parasit malaria⁽⁹⁾. Ketiga, destruksi eritrosit yang terinfeksi maupun tidak terinfeksi⁽¹⁶⁾.

Awalnya eritrosit yang terinfeksi parasit akan berikatan dengan endotel vaskular terutama kapiler postvenula yang disebut sitoadherens⁽¹⁶⁾. *P. falciparum* dapat memodifikasi permukaan eritrosit yang terinfeksi sehingga membentuk tonjolan-tonjolan atau *knob*⁽⁹⁾. Pada *knob* terdapat protein parasit yang penting bagi sitoadherens yaitu PfEMP-1⁽¹⁶⁾. Beberapa reseptor yang dapat berikatan dengan protein PfEMP-1 salah satunya CD36 yang terdapat pada trombosit dan endotel pembuluh darah⁽¹⁸⁾. Perlekatan terjadi dengan cara molekul adhesif yang terletak di permukaan *knob* EP melekat dengan molekul adhesif yang ada di permukaan endotel vaskuler^(9,16). Selain melekat pada permukaan endotel vaskuler, eritrosit terinfeksi juga akan melekat pada eritrosit yang tidak terinfeksi dan trombosit⁽¹⁵⁾. Proses sitoadherens akan menyebabkan sekuestrasi parasit di jaringan perifer dan menyumbat aliran darah di pembuluh darah kapiler sehingga menimbulkan gangguan mikrosirkulasi dan menyebabkan kerusakan sel serta gangguan fungsi organ⁽¹⁶⁾. Trombosit dan faktor aktifitasnya terlibat dalam sekuestrasi dari eritrosit terinfeksi pada endotel kapiler dan venula yang menjadi kunci dari proses patologis malaria berat⁽⁹⁾.

Rosetting dan clumping yaitu ikatan antara eritrosit yang terinfeksi parasit dengan beberapa eritrosit yang tidak terinfeksi dan membentuk gumpalan (*roset*)⁽¹⁶⁾. Penggumpalan eritrosit tersebut terutama dimediasi oleh reseptor CD36 yang diekspresikan trombosit⁽¹⁹⁾.

Sitokin berperan penting dalam patogenesis malaria, IL-10 umumnya dianggap sebagai sitokin anti-inflamasi tetapi peningkatan kadar IL-10 juga

memperbesar resiko menjadi malaria berat. IL-10 diperkirakan menyebabkan trombositopenia pada penderita malaria⁽²⁰⁾.

Sampai sekarang masih belum dipastikan aspek mana yang lebih dominan menyebabkan gangguan fungsi organ, apakah aspek mekanis yang sekuestrasinya menyebabkan obstruksi mikrovaskular sehingga oksigen tidak mencapai organ vital atau aspek pelepasan sitokin proinflamasi berlebihan menyebabkan disfungsi organ⁽¹⁶⁾.

SIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan adanya hubungan antara derajat trombositopenia dengan pasien malaria berat di RSUD Kanudjoso Djatiwibowo Balikpapan periode 2013-2017.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada penyandang dana penelitian ini yaitu *Islamic Development Bank* (IDB) tahun 2017.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan RI. *Buku Saku Penatalaksanaan Kasus Malaria*. Jakarta : Direktorat P2PTVZ, 2017.
2. WHO. *World Malaria Report 2016*. Geneva : WHO, 2016.
3. Lacerda, M. V., Mourao, M. P., Coelho, H. C., & Santos, J. B. (2011). Thrombocytopenia in Malaria: Who Cares? *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 52-63.
4. Rao, B., Vanni, M., Latha, G., & Lavanya, D. (2015). Incidence, Severity, Prognostic Significance of Thrombocytopenia in Malaria. *International Journal of Research in Medical Sciences* , 116-121.
5. Harijanto, Paul N. *Malaria dari molekuler ke klinis*. Jakarta : EGC, 2012. hal. 86.
6. Siagian, L. R., Asfrizal, V., Toruan, V. D., & Hasanah, N. (2018). Thrombocyte Count in Malaria Patient at East Kalimantan. *IOP Conf.Series:Earth adn Enviromental Science* 144(2018) 012007
7. Arif, M., Jelias, S., Meena, S. R., Jain, P., Ajmera, D., Jatav, V. S., & Agrawal, V. (2016). A Study of Thrombocytopenia in Malaria and its Prognostic Significance. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 2373-2378.
8. Bhandary, N., Vikram, G., & Shetty, H. (2011). Thrombocytopenia in Malaria: A clinical study. *Biomedical Research*, 489-491.
9. Natalia, D. (2014, Desember 3). Peranan Trombosit dalam Patogenesis Malaria. *MKA FK UNAD*, 219-225.
10. Suwandi, J., Giovani, M., & Martua, R. (2017). Komplikasi Malaria Berat pada Infeksi Plasmodium vivax. *J AgromedUnila*, 86-91.
11. Sherwood, L. (2015). *Fisiologi Manusia Dari Sel ke sistem*. West Virginia: EGC.
12. Erel, O., Vural, H., Aksoy, N., Aslan, G., & Ulunkanligil, M. (2001). Oxidative Stress of Platelets and Thrombocytopenia in patients with Vivax Malaria. *Elsevier*, 341-344.
13. Gill, M., Makkar, M., Bhat, S., Kaur, t., Jain, K., & Dhir, G. (2013). Thrombocytopenia in Malaria and Its Correlation with Different Types of Malaria. *Ann Trop Med Public Health*, 197-200.
14. Jagtap, S., Toshniwal, S., Kabra, M., & Devikar, S. (2016). A Study of Severity of Malaria with Reference to Thrombocytopenia. *MedPulse – International Medical Journal*, 113-116.

15. Afdhal, M. J., & Julizar. (2014). Membandingkan Status Hematologis Pasien Malaria Falcifarum dengan Vivax di RSUP M.Djamil Januari 2011- Maret 2013. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 415-419.
16. Nugroho, A. (2012). *Malaria dari Molekuler ke Klinis*. Jakarta: EGC.
17. Geleta, G., & Ketema, T. (2016). Severe Malaria Associated with plasmodium falcifarum and P.vivax among Children in Pawe hosital, Northwest Ethiopia. *Malaria Research and Treatment*.
18. George, I., & Ewelike-Ezeani, C. (2011). Haematological Changes in Children With Malaria Infection in Negeria. *JMMS*, 768-711.
19. Onyambu, F. G., Tanui, S. B., Alwala, D. S., Chebii, K., & Kigen , B. K. (2017). Platelet-mediated clumping adhesion phenotypes of P. falciparum-infected erythrocytes: A review. *Academic Journals*.
20. Ivanna. (2013). *Hubungan Antara Deajat Keparahan Malaria dengan Jumlah Trombosit pada Pasien Malaria di RSU Bethesda Serukam Kabupaten Bengkayang Periode 2009-2012*. Pontianak: Universitas Tanjungpura.