

## ABSTRAK

### PERAN TROMBOSIT DALAM PATOGENESIS MALARIA SEREBRAL (STUDI PUSTAKA)

Indria Melianti (0210153), 2006; Tutor I : Susy Tjahjani dr., M.Kes  
Tutor II : Meilinah Hidayat dr., M.Kes

Malaria adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh protozoa darah yang hidup obligat intraseluler *Plasmodium*. Malaria dapat menyebabkan beberapa komplikasi. Salah satu komplikasi malaria berat adalah malaria serebral. Malaria serebral sering menyebabkan koma bahkan kematian. *Plasmodium falciparum* paling sering menyebabkan kematian dibandingkan spesies *Plasmodium* lainnya.

Patogenesis malaria serebral dipengaruhi banyak faktor, salah satunya adalah trombosit. Trombosit yang secara fisiologis berperan dalam hemostasis dan mekanisme pembekuan darah akan berubah menjadi patogen pada sel endotel otak. Hal ini memperparah terjadinya malaria serebral. Patogenesis malaria serebral dimulai dengan penempelan dan invasi *Plasmodium falciparum* pada sel-sel darah merah. Kemudian sel darah merah yang terinfeksi akan bersirkulasi mengikuti peredaran darah dan menempel pada sel endotel otak. Selain itu, trombosit yang ikut dalam sirkulasi juga akan menempel pada sel endotel sesuai dengan mekanisme *ligand-receptor*. Trombosit akan menempel, menginvasi dan bersekuestrasi dalam *microvascular* otak. Hal ini menyebabkan terjadinya iskemia karena terjadi penyumbatan akibat sekuestrasi tersebut. Akibat fatal lainnya adanya perdarahan yang dapat terjadi karena sitolisis dari sel endotel otak. Sekuestrasi juga dapat mengurangi aliran darah ke otak. Hal ini dapat menyebabkan kekacauan, kelesuan dan koma yang berkepanjangan. Respon imun akan terganggu karena sel darah yang terinfeksi akan menimbulkan terjadinya ketidakseimbangan respon imun. Sehingga respon imun akan diproduksi secara berlebihan.

Peran trombosit dalam patogenesis malaria serebral merupakan proses kompleks yang terdiri dari proses penempelan, invasi, hingga terjadi sekuestrasi oleh trombosit di *microvasculatory* di otak. Masih banyak hal yang belum diketahui dengan jelas dalam peran trombosit dalam patogenesis malaria serebral, seperti respon tubuh terhadap *P. falciparum* misalnya peningkatan dari sel limfosit T *helper* 1 yang lebih meningkat dibanding dengan sel T *helper* 2, mekanisme dan peran pasti dari *knobs*. Oleh karena itu diperlukan penelitian-penelitian lebih lanjut untuk lebih memahami mekanisme patogenesisnya. Pengetahuan tentang peran trombosit dalam patogenesis malaria serebral diharapkan dapat memberikan pandangan baru untuk mendesain vaksin yang lebih efektif dan strategi baru dalam pengobatan malaria, sehingga malaria tidak sampai berlanjut menjadi malaria serebral.

## **ABSTRACT**

### **ROLE OF PLATELETS IN THE PATHOGENESIS OF CEREBRAL MALARIA (LITERATURE STUDY)**

Indria Melianti (0210153), 2006; *Tutor I* : Susy Tjahjani dr., M.Kes  
*Tutor II* : Meilinah Hidayat dr., M.Kes

*Malaria is an infectious disease that is caused by Plasmodium, an obligate intracellular parasite. Malaria can cause several complications. One of the malaria severe complications is cerebral malaria. Cerebral malaria can cause of coma even death. Plasmodium falciparum is the most fatal species.*

*Cerebral malaria pathogenesis is usually multifactor. One of this is platelets. Platelets which normally lead to haemostatic and blood coagulation system will change to be pathogen in brain endothelial cells. Initially cerebral malaria pathogenesis begins with the adhesiveness and invasion of Plasmodium falciparum to red blood cells. Thus, the infected red blood cells will go through the blood circulation and then adhere to brain endothelial cells. Moreover, platelets which go through in the circulation will be depend on the adhesiveness to brain endothelial cells with a ligand-receptor mechanism. Platelets will adhere, invade and sequestrate in the brain microvascular. This can cause ischemia because there is clog the brain microvascular as the results of the sequestration. Other severe consequence is hemorrhage. It can occur because of cytolysis of the brain endothelial cells. Furthermore, sequestration may reduce sufficient blood flow resulting confusion, lethargy, and unarousable coma. Immune responses will be unbalanced caused by the infected red blood cells. The results is overproduction of the immune responses.*

*The role of platelets in the pathogenesis of cerebral malaria is a complex process including adherence, invasion until sequestration that occur in the brain microvascular. Many things about the processes which happened by the role of platelets in the pathogenesis of cerebral malaria are still unclear and unknown, such as host responses against Plasmodium falciparum, e.g. T helper 1 rather than a T helper 2 response, the precise mechanism and character of knobs, etc. Further studies are needed for better understanding the pathogenesis of cerebral malaria. The knowledge about the role of platelets in the pathogenesis of cerebral malaria could give new insights for designing more effective vaccines and new strategies to prevent cerebral malaria.*

## DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	
JUDUL	i
LEMBAR PERSETUJUAN	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
ABSTRAK	iv
<i>ABSTRACT</i>	v
PRAKATA	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Identifikasi Masalah	3
1.3 Maksud dan Tujuan	3
1.4 Kegunaan	4
1.5 Metodologi Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 <i>Plasmodium falciparum</i>	5
2.1.1 Morfologi <i>Plasmodium falciparum</i>	5
2.1.1.1 Sporozoit	5
2.1.1.2 <i>Ring stage</i> trophozoit	6
2.1.1.3 Mid-trophozoit	6
2.1.1.4 Trophozoit	6

2.1.1.5 Skizon	7
2.1.1.6 Merozoit	8
2.1.2 Penularan Malaria <i>falciparum</i>	9
2.2 Patogenesis	10
2.2.1 Penempelan <i>P. falciparum</i> pada RBC	11
2.2.2 Invasi <i>P. falciparum</i> ke RBC	11
2.2.3 Perjalanan Penyakit Malaria Serebral	13
2.2.4 Penempelan pRBC pada Sel Endotel Otak	15
2.2.5 Perubahan dari Trombosit pada Infeksi oleh <i>P. falciparum</i>	18
2.2.6 Penempelan Trombosit pada Sel Endotel Otak	22
2.2.7 Invasi Trombosit	24
2.2.8 Sekuestrasi Trombosit	24
2.3 Respon Imun	25
2.4 Strategi Pemberantasan Malaria	26
2.5 Prinsip Pengobatan Malaria	30
2.5.1 Tindakan Umum	30
2.5.2 Pengobatan untuk Parasit Malaria	31
BAB III PEMBAHASAN	33
BAB IV KESIMPULAN dan SARAN	
4.1 Kesimpulan	36
4.2 Saran	36
DAFTAR PUSTAKA	37
LAMPIRAN	40
RIWAYAT HIDUP PENULIS	53

## DAFTAR GAMBAR

GAMBAR	Halaman
Gambar 2.1 Skema proses masuknya merozoit ke dalam RBC	12
Gambar 2.2 Patogenesis malaria serebral	15
Gambar 2.3 Skema terjadinya malaria serebral pada <i>Brain Endothelial Cell</i> (BEC)	15
Gambar 2.4 Mekanisme <i>ligand-receptor</i> antara <i>P. falciparum</i> dengan sel endotel	17
Gambar 2.5 Skema hubungan antara <i>P-selectin</i> , NO dan GPIIb-IIIa	19
Gambar 2.6 Skema dari reseptor-reseptor di trombosit yang berikatan dengan <i>ligandnya</i> masing-masing	20
Gambar 2.7 Skema respon imun seluler dan humoral serta peranan TNF dalam patogenesis malaria serebral	22
Gambar 2.8 Trombosit dalam BMEC	23
Gambar 2.9 Trombosit yang adesi hingga mengadakan agregasi di sel endotel otak	24

## DAFTAR TABEL

TABEL	Halaman
Tabel 2.4.1 Perbedaan antara program pemberantasan dan pembasmian malaria	26

## DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN	Halaman
Lampiran 1	
Daerah Endemik Infeksi Malaria	
Gambar L.1 Penyebaran Malaria di Dunia	40
Gambar L.2 Penyebaran Malaria di Indonesia	40
Lampiran 2	
Penyebaran Anopheles pada Tiap Propinsi di Indonesia	41
Lampiran 3	
Morfologi <i>Plasmodium falciparum</i>	
Gambar L.2.1 Sporozoit <i>Plasmodium falciparum</i>	43
Gambar L.2.2 Rings <i>Plasmodium falciparum</i>	43
Gambar L.2.3 Multiple Rings <i>Plasmodium falciparum</i>	44
Gambar L.2.4 Old Ring <i>Plasmodium falciparum</i>	44
Gambar L.2.5 Trophozoit <i>Plasmodium falciparum</i>	44
Gambar L.2.6 Skizon <i>Plasmodium falciparum</i>	45
Gambar L.2.7 Merozoit <i>Plasmodium falciparum</i>	45
Gambar L.2.8 Gametosit <i>Plasmodium falciparum</i>	45
Gambar L.2.9 Gametosit jantan <i>Plasmodium falciparum</i>	46
Lampiran 4	
Siklus Hidup <i>Plasmodium falciparum</i>	
Gambar L.3.1 Siklus hidup <i>Plasmodium falciparum</i> dalam tubuh nyamuk <i>Anopheles</i> betina	47
Gambar L.3.2 Siklus hidup <i>Plasmodium falciparum</i> dalam tubuh manusia	47
Lampiran 5	
Perubahan pada pRBC Akibat <i>Plasmodium falciparum</i>	
Gambar L.4.1 Tanpa panah menunjukkan tonjolan apical untuk penempelan dari merozoit pada reseptor RBC	48
Gambar L.4.2 Siklus hidup <i>Plasmodium falciparum</i> : terlihat stadium merozoit dalam pRBC	48

Gambar L.4.3 Tanda panah menunjukkan adanya knobs pada permukaan membran pRBC ( <i>Plasmodium falciparum</i> dalam stadium skizon)	49
Lampiran 6	
Skizon <i>Plasmodium falciparum</i> pada Pembuluh Darah di Otak	
Gambar L.5.1 Skizon <i>Plasmodium falciparum</i> yang menempel pada sel endotel pembuluh darah otak	50
Gambar L.5.2 Skizon yang menempel pada <i>post-capillary venules</i> pada penderita malaria serebral	50
Lampiran 7	
Sekuestrasi oleh Trombosit	
Gambar L.6 Sekuestrasi trombosit yang terjadi pada sel endotel pembuluh darah otak	51
Lampiran 8	
Perubahan Patologis yang Terjadi pada Otak	
Gambar L.7 Perubahan patologis yang terjadi pada otak ( <i>cerebrum</i> ) secara anatomis dan histologis	52