

## Malaria Serebral

Nanda Tiara Santika<sup>1</sup>, Jhons Fatriyadi Suwandi<sup>2</sup>, Syahrul Hamidi Nasution<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>3</sup>Bagian Ilmu Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Malaria serebral merupakan penyakit komplikasi berat oleh parasit *Plasmodium sp.* Jenis *Plasmodium falciparum* merupakan penyebab tersering malaria serebral. Gangguan mikrosirkulasi serebral telah terlibat sebagai faktor penyebab dalam patogenesis malaria serebral. Keterlibatan pecahnya sawar darah otak atau *blood brain barrier* (BBB) pada malaria serebral dapat menyebabkan perdarahan yang mengakibatkan perubahan neurologis. Penyakit ini merupakan sindrom klinis yang ditandai dengan koma setidaknya 1 jam setelah penghentian kejang atau koreksi hipoglikemia, bentuk parasit *Plasmodium falciparum* aseksual pada apusan darah tepi dan tidak ada penyebab lain untuk menjelaskan koma tersebut. Tatalaksana setelah memastikan airway, circulation, dan breathing aman berupa pemberian artesunat intravena. Apabila tidak tersedia dapat diberikan kina drip. Jika pasien kejang, dapat diberikan antikonvulsan. Prognosis malaria serebral bergantung pada kecepatan dan ketepatan diagnosis serta pengobatan.

**Kata kunci:** artesunat, kina, *Plasmodium falciparum*, sawar darah otak

### Abstract

Cerebral malaria is a complication disease caused by the parasite *Plasmodium sp.* *Plasmodium falciparum* is the most common cause of cerebral malaria. Impaired cerebral microcirculation has been implicated as a causative factor in the pathogenesis of cerebral malaria. Rupture of the blood-brain barrier (BBB) in cerebral malaria can cause bleeding resulting in nerve changes. The disease is a clinical syndrome characterized by coma at least 1 hour after cessation of seizures or correction of hypoglycemia, asexual forms of *Plasmodium falciparum* parasites at the margins of the blood smear and no other cause to explain the coma. Treatment after ensuring safe airway, circulation and breathing is in the form of intravenous artesunate administration. If not available, quinine drip can be given. If the patient has seizures, anticonvulsants can be given. The prognosis of cerebral malaria depends on the speed and accuracy of diagnosis and treatment.

**Keywords:** artesunat, blood brain barrier, kina, *Plasmodium falciparum*

Korespondensi: Nanda Tiara Santika, Alysha Home 2 jl. Soemantri Brojonegoro no 15-16 Bandar Lampung, HP 087723745748, Email [nandatiarasantika@gmail.com](mailto:nandatiarasantika@gmail.com)

tertinggi dari spesies Plasmodia. *P. vivax*

### Pendahuluan

Malaria adalah penyakit dengan penyebab parasite plasmodium, Gigitan nyamuk *Anopheles betina* dapat menyebarkan penyakit ini. Malaria serebral merupakan malaria dengan kategori berat yang membutuhkan penanganan di Rumah Sakit atau puskesmas perawatan (1). Malaria serebral (CM) adalah manifestasi neurologis yang parah dan berpotensi fatal akibat infeksi spesies *Plasmodium. P. falciparum*, agen penyebab utama CM manusia, menyumbang sekitar satu juta kematian anak setiap tahun. Dengan kejadian 1.120/100.000/tahun di daerah endemik. Insiden puncak terjadi pada anak-anak prasekolah dan minimal 575.000 anak mengalami malaria serebral setiap tahunnya (2).

Empat puluh persen populasi global tinggal atau mengunjungi daerah endemis malaria setiap tahunnya (3). *P. falciparum* ditemukan di Afrika Barat dan sub-Sahara dan menunjukkan morbiditas dan mortalitas

terdapat di Asia Selatan, Pasifik Barat, dan Amerika Tengah. *P. ovale* dan *P. malariae* terdapat di Afrika Sub-Sahara. *P. knowlesi* hadir di Asia Tenggara (4). Sebanyak 500 juta kasus malaria terjadi setiap tahunnya, dengan 1,5 hingga 2,7 juta kematian. Sembilan puluh persen kematian terjadi di Afrika (3). Mereka yang berisiko paling tinggi termasuk balita, wanita yang sedang hamil, termasuk pengungsi di Afrika Tengah dan Timur, pelancong sipil dan militer yang tidak kebal, dan imigran yang kembali ke tempat asalnya (4).

Gangguan mikrosirkulasi serebral telah terlibat sebagai faktor penyebab dalam patogenesis CM. Dengan proses yang dikenal sebagai sekuestrasi, sel darah merah yang terinfeksi *P. falciparum* (PfRBCs) melekat pada endotel otak melalui pengikatan protein membran eritrosit 1 *P. falciparum* (PfEMP1), ligan permukaan sel spesifik yang diekspresikan oleh iRBC. Sekuestrasi PfRBC menyebabkan beberapa efek vaskular perifer, termasuk

peningkatan vasokonstriksi, penurunan aliran darah otak, obstruksi vaskular, dan gangguan integritas (*Blood Brain Barrier*) BBB (5).

Prognosis malaria cerebral bergantung dengan kecepatan dan ketepatan diagnosis dan pengobatan (1). Oleh karena itu, perlu pemahaman tentang definisi, pathogenesis, patofisiologi, dan tatalaksana malaria serebral. Artikel ini bertujuan untuk membahas malaria serebral secara keseluruhan mengacu pada literatur yang ada.

## Isi

Malaria serebral adalah penyakit komplikasi parah yang disebabkan oleh parasit plasmodium. Mekanisme patogenik yang menjelaskan patogenesis malaria serebral masih belum terdefinisi dengan baik karena penelitian terhambat oleh aksesibilitas yang terbatas ke jaringan manusia. Namun demikian, histopatologi jaringan manusia post-mortem dan model tikus malaria serebral telah menunjukkan keterlibatan sawar darah otak atau *blood brain barrier* (BBB) pada malaria serebral. Pecahnya BBB dapat menyebabkan perdarahan yang mengakibatkan perubahan neurologis (6).

BBB adalah struktur permeabel selektif yang bertanggung jawab untuk mengatur transportasi ion dan nutrisi ke otak. BBB berfungsi sebagai pembatas utama antara sistem saraf pusat dan darah, membatasi aliran bebas molekul fisiologis antara aliran darah dan parenkim. BBB memiliki sel endotel khusus yang melapisi pembuluh darah otak. Sel endotel ini dikelilingi oleh lamina basal dan ujung astrosit. Persimpangan ketat bertanggung jawab untuk menyatukan sel endotel untuk pemeliharaan penghalang dan integritas, dengan astrosit memberikan dukungan struktural dan fisik tambahan (7). Sel-sel ini berfungsi sebagai penjaga gerbang BBB dan membantu penghalang melakukan fungsi kritisnya untuk mempertahankan homeostasis otak yang tepat (5).

Gangguan pada BBB dapat menyebabkan masuknya zat yang berpotensi berbahaya ke otak, yang selanjutnya dapat menyebabkan penyakit. Vaskulopati yang terkait dengan CM kemungkinan merupakan hasil dari kerusakan sel endotel, iskemia, aktivasi molekul adhesi sel vaskular, dan kerusakan terkait pada penghalang darah-otak. Disfungsi vaskular dengan kerusakan

BBB berikutnya adalah ciri utama malaria cerebral. Faktor yang telah terlibat, termasuk peningkatan kadar vasoaktif peptida endotelin-1 (ET-1), serta sitokin proinflamasi tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) dan interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Hiperinflamasi ditemukan pada meningitis serebral ditandai dengan aktivasi sistemik dari beberapa tipe sel (yaitu sel T CD4 + dan CD8+, makrofag, dan trombosit). Peningkatan ekspresi ET-1, TNF- $\alpha$ , dan IFN- $\gamma$  mengaktifkan endotelium, menginduksi peningkatan rekrutmen iRBC, leukosit, dan trombosit, serta regulasi beberapa molekul adhesi sel endotel (CAM), termasuk molekul adhesi intraseluler -1 (ICAM-1), molekul adhesi vaskular-1 (VCAM-1), dan E-selektin (CD62E) (2).

Plasmodium, agen infeksi penyebab malaria, ditularkan oleh nyamuk *Anopheles spp.* Ada lima spesies *Plasmodium spp* yang menginfeksi manusia, dengan *P. falciparum* dan *P. vivax* menjadi dua yang paling tersebar luas. Infeksi dimulai ketika nyamuk *Anopheles* betina yang terinfeksi menyuntikkan 5 sampai 50 sporozoit ke dalam kulit, yang bermigrasi ke hati. Di dalam hepatosit parenkim, setiap sporozoit berubah menjadi parasit eksoeritrositik yang berkembang biak sehingga menimbulkan ribuan merozoit hati selama fase pra-eritrositik tanpa gejala. Setelah pematangan, merozoit hati dilepaskan ke dalam aliran darah kemudian akan menginfeksi sel darah merah (RBC) dan memulai tahap erythrocytic dari infeksi. Merozoit yang menyerang membentuk vakuola, berkembang menjadi bentuk cincin tidak berinti, kemudian matang dan membelah menjadi skizon berinti banyak. Saat skizon pecah, 4 hingga 16 merozoit dilepaskan ke aliran darah kemudian menginfeksi sel darah merah baru. Selama tahap darah, subpopulasi merozoit akan berkembang menjadi gametosit yang akan diambil selama makan darah oleh nyamuk, dimana tahap seksual dari siklus hidup selesai. Fase darah dari infeksi bertanggung jawab atas patologi penyakit ini (8).

Malaria serebral merupakan komplikasi *P. falciparum* yang paling parah. Penyakit ini dapat terjadi dalam waktu kurang dari dua minggu setelah gigitan nyamuk dan dapat berkembang setelah 2 sampai 7 hari demam. Definisi klinis HCM (*Human Cerebral Malaria*) yang diterima secara umum adalah sindrom neurologis dengan pasien dalam keadaan koma yang tidak dapat dibangunkan. Kejang, retinopati dan perubahan

batang otak akibat peningkatan tekanan intrakranial dan pembengkakan otak juga merupakan gambaran klinis yang sering diamati selama HCM. Perlu adanya konfirmasi penyebab ensefalitis lainnya yang harus disingkirkan guna memenuhi definisi HCM. Gejala neurologis yang sering dikaitkan dengan asidosis metabolik berat, anemia, dan hipoglikemia juga harus disingkirkan. (6).

World Health Organization mendefinisikan malaria serebral sebagai sindrom klinis yang ditandai dengan koma setidaknya 1 jam setelah penghentian kejang atau koreksi hipoglikemia, bentuk parasit *Plasmodium falciparum* aseksual pada apusan darah tepi dan tidak ada penyebab lain untuk menjelaskan koma tersebut (8). Ciri klinis malaria serebral adalah gangguan kesadaran, dengan koma manifestasi yang paling parah. Hal ini diduga disebabkan oleh parasitized red blood cells (pRBCs) yang diasingkan dalam mikrosirkulasi serebral, maupun dihubungkan gangguan kesadaran dengan faktor metabolik dan mediator inflamasi (9). Pada orang dewasa, malaria serebral adalah bagian dari penyakit multi-organ. Pasien mengalami demam, sakit kepala, nyeri tubuh dan secara progresif, delirium dan koma. Anemia, hemoglobinuria, penyakit kuning, syok, gagal ginjal, asidosis laktat, perdarahan abnormal, edema paru, dan sindrom gangguan pernapasan dapat terjadi. Beberapa mengembangkan infark kortikal dan trombosis vena serebral atau sinus dural sebagai bagian dari koagulasi yang tidak teratur. Koinfeksi bakteri dapat diamati, terutama pada mereka yang mengalami syok, dan menjadi penyebab sebagian besar kematian akhir (8).

Malaria berat termasuk malaria serebral harus dirawat di ICU/*intermediate care*. Pemeriksaan ulang darah malaria harus dilakukan. Pemeriksaan laboratorium lain berupa darah lengkap, gula darah, fungsi hati, fungsi ginjal, elektrolit, pemeriksaan anti HIV, anti HCV, HbSAg, asam laktat darah, dan pemeriksaan urin. Foto torax dan pemeriksaan EKG harus dilakukan (1).

Tatalaksana malaria serebral yaitu dimulai dari menyingkirkan kemungkinan adanya gangguan kesadaran akibat hal lain yaitu hipoglikemi dengan pemeriksaan gula darah, meningitis maupun ensefalitis dengan

melakukan pemeriksaan pengambilan cairan lumbal, dan asidosis metabolik dengan melakukan analisis gas darah. Dilakukan pemberian oksigen, mempertahankan *airway*, *vital sign*, memasang jalur intravena, pemberian obat artesunat secara intravena perlu dilakukan setelahnya, pemberian antikonflusan apabila pasien mengalami kejang, pemasangan *nasogastric tube* untuk mengurangi risiko aspirasi dan pemasangan kateter urin untuk monitoring, dalam upaya pencegahan *decubitus* perlu dilakukan perubahan posisi setiap dua jam, monitor masukan dan luaran cairan, pemeriksaan gula darah secara berkala perlu dilakukan untuk menghindari adanya penurunan kesadaran akibat hipoglikemi (1).

Malaria berat yang ditemukan di Puskesmas/klinik nonperawatan, rujukan ke fasilitas yang lengkap dan memadai harus dilakukan segera pada pasien malaria berat apabila fasilitas kesehatan tidak memadai. Pasien diberikan obat artesunat secara dengan dosis dua koma lima miligram per kilogram berat badan. Artesunat intravena merupakan pilihan utama untuk pasien. Akan tetapi, apabila tidak tersedia dapat diberikan obat kina secara drip (1).

Artesuna intravena tersedia dalam bentuk serbuk yang dikemas dengan vial berisi enam puluh miligram asam artesunik kering disertai pelarut yang dikemas terpisah dalam ampul berisi natrium bikarbonat lima persen. Dilakukan pengenceran dengan lima mililiter larutan dextrose 5% atau NaCl 0,9%. Dengan pengenceran ini didapatkan konsentrasi enampuluh miligram per enam milliliter. Pemberian obat dilakukan secara perlahan dengan cara bolus. Pemberian artesunat intravena dilakukan sebanyak tiga kali pada jam ke 0,12, dan 24 dengan dosis 2,4 mg/kgBB. Selanjutnya pasien diberikan artesunat intravena setiap 24 jam dengan dosis yang sama hingga pasien dapat meminum obat. Pengobatan oral dilanjutkan dengan regimen DHP atau ACT lainnya selama tiga hari ditambah primakuin bergantung plasmodium yang menginfeksi (1).

Apabila dalam sebuah daerah tidak memiliki persediaan artesunat intravena maupun intramuscular, obat kina yang diberikan secara drip dapat diberikan. Sediaan obat kina berupa ampul yang berisi kina dihidroklorida 25% dimana setiap ampulnya berisi 500mg/2 ml. Empat jam

pertama dalam pemberian obat kina adalah dengan melakukan loading dose sebanyak 20 mg/kgBB yang dilarutkan dalam 50 ml larutan dextrose 5% atau NaCl 0,9%. Selanjutnya diberikan larutan dextrose 5% atau NaCl 0,9% selama empat jam kedua. Pemberian dosis rumatan sebanyak 10 mg/kgBB yang dilarutkan dalam larutan dextrose 5% maupun NaCl 0,9% pada empat jam ketiga. Siklus ini diulangi dengan menggunakan dosis rumatan sehingga bergantian antara loading kina dan loading larutan kosong setiap empat jam hingga pasien dapat meminum obat secara peroral. Dosis kina dalam bentuk tablet yaitu 10 mg/kgBB/kali setiap delapan jam. Doksisisiklin atau tetrasiklin diberikan bersama dengan obat kina peroral pada orang dewasa, sedangkan pada ibu hamil diberikan klindamisin. Kina diberikan selama tujuh hari dengan dosis terhitung dari pemberian kina pertama secara perinfus. Pemberian kina dengan bolus intravena akan membahayakan jantung dan dapat menyebabkan kematian. Dosis maksimum untuk obat ini adalah 2000 mg/hari pada orang dewasa (1).

Pasien yang menjalani pengobatan rawat inap akan dilakukan evaluasi pengobatan setiap hari. Hal yang diperiksa berupa klinis dan hasil pemeriksaan darah mikroskopis. Evaluasi selanjutnya dilakukan pada hari ke 7,14, 21, dan 28 (1).

Pada banyak pasien dengan HCM, kematian terjadi dengan cepat sebelum pengobatan dapat diberikan dan pasien dengan HCM biasanya memiliki prognosis yang buruk. Pasien yang selamat dari HCM dapat mengembangkan gejala sisa neurologis jangka panjang dan defisit kognisi dan perilaku (6).

### Ringkasan

Malaria serebral adalah penyakit paling parah yang disebabkan oleh parasit *Plasmodium sp.* *Plasmodium* merupakan agen infeksi penyebab malaria, ditularkan oleh nyamuk *Anopheles spp.* Ada lima spesies *Plasmodium spp* yang menginfeksi manusia, dengan *P. falciparum* dan *P. vivax* menjadi dua yang paling tersebar luas. Malaria serebral merupakan komplikasi *P. falciparum* yang paling parah. Keterlibatan pecahnya sawar darah-otak atau blood brain barrier (BBB) pada malaria serebral dapat menyebabkan perdarahan yang mengakibatkan perubahan neurologis. Disfungsi vaskular dengan

kerusakan BBB berikutnya adalah ciri utama malaria cerebral. Malaria serebral didefinisikan sebagai sindrom klinis yang ditandai dengan koma setidaknya 1 jam setelah penghentian kejang atau koreksi hipoglikemia, bentuk parasit *Plasmodium falciparum* aseksual pada apusan darah tepi dan tidak ada penyebab lain untuk menjelaskan koma tersebut. Penatalaksanaan malaria serebral harus dilakukan di klinik atau puskesmas, atau rumah sakit yang memiliki fasilitas rawat inap. Tatalaksana setelah memastikan *airway, circulation, dan breathing* aman berupa pemberian artesunat intravena. Apabila tidak tersedia dapat diberikan kina drip. Jika pasien kejang, dapat diberikan antikonvulsan. Prognosis malaria serebral bergantung pada kecepatan dan ketepatan diagnosis serta pengobatan.

### Simpulan

Malaria serebral merupakan komplikasi paling parah dari infeksi malaria terutama yang disebabkan oleh *plasmodium falciparum*. Keterlibatan *blood brain barrier* memegang peran penting dalam patogenesis malaria serebral. Tatalaksana berupa pembebasan *airway, breathing, circulation*, dan diberikan artesunat intravena maupun drip kina. Prognosis penyakit ini bergantung pada kecepatan diagnosis serta pengobatan.

### Daftar Pustaka

1. Kementerian Kesehatan RI. Buku Saku Penatalaksanaan Kasus Malaria. 2017; Available from: [http://www.pdpersi.co.id/kanalpersi/data/elibrary/bukusaku\\_malaria.pdf](http://www.pdpersi.co.id/kanalpersi/data/elibrary/bukusaku_malaria.pdf)
2. Desruisseaux MS, Machado FS, Weiss LM, Tanowitz HB, Golightly LM. Cerebral malaria: A vasculopathy. *Am J Pathol* [Internet]. 2010;176(3):1075–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2010.091090>
3. Garcia LS. Malaria. *Clin Lab Med*. 2010;30(1):93–129.
4. Fletcher TE, Beeching NJ. Malaria. *J R Army Med Corps*. 2013;159(3):158–66.
5. Shikani HJ, Freeman BD, Lisanti MP, Weiss LM, Tanowitz HB, Desruisseaux MS. Cerebral malaria: We have come a long way. *Am J Pathol* [Internet]. 2012;181(5):1484–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.0>

8.010

6. Rénia L, Howland SW, Claser C, Gruner AC, Suwanarusk R, Teo TH, et al. Cerebral malaria Mysteries at the blood-brain barrier. *Virulence*. 2012;3(2):193–201.
7. Mesche AL. *Histologi Dasar Junqueira*. 12th ed. Jakarta: EGC; 2011.
8. CDC. Malaria [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention MMWR. 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html>